

Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels
in der Leber während der Gestation, dargestellt
am Verhalten der Glukose und einiger Metaboliten
des Kohlenhydratumsatzes in der Rattenleber

Carl Schümichen

1972

Aus der Frauenklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor : Professor Dr. V. Friedberg)

Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels
in der Leber während der Gestation, dargestellt
am Verhalten der Glukose und einiger Metaboliten
des Kohlenhydratumsatzes in der Rattenleber

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Carl Schümichen

aus Dresden

Mainz 1971

Dekan: Professor Dr. A. Mayet
Referent: Professor Dr. G.H. Rathgen
Koreferent: Professor Dr. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung: 14.7.1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

Inhaltsverzeichnis :

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1.) Verwendete Abkürzungen	3
2.) Verwendete Präparate	4
3.) Versuchstiere	4
4.) Herstellung des Leberhomogenates	4
5.) Bestimmung der stationären Konzentrationen einiger Glykolyse-Metaboliten und der Glukose	5
6.) Korrektur des Restblutgehaltes der Leber	9
7.) Statistische Verfahren	11
III. Ergebnisse	15
IV. Besprechung der Ergebnisse	32
1.) Glykolyse und Gluconeogenese in der Leber	
2.) Steuerung der Gluconeogenese: homonelle Langzeitsteuerung homonelle Sofortregulation Metabolitsteuerung	
3.) Der metabolische Status als Spiegelbild der Hormonwirkung	
4.) Die Gluconeogeneserate bei normalen und trächtigen hungernen Ratten am metabolischen Status der Leber verglichen	
5.) Vergleich des Umsatzes von Glucose-6-Phosphat zu Glukose	
6.) Die Leberglukosekonzentration als Maßstab der Gluconeogeneserate	
7.) Die Glukoseabgabe der Leber ans Blut als Maßstab der Gluconeogeneserate	
8.) Das Verhalten des Blutzuckerspiegels in Beziehung zur Gluconeogeneserate	
9.) Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Angaben in der Literatur	
10.) Die Ursache für die erniedrigten Metabolitkonzentrationen in der Leber trächtiger Ratten	
11.) Das Verhalten des Pyruvatspiegels in der Leber	
12.) Auswirkungen auf den Intermediärstoffwechsel in der Leber und im Gesamtorganismus	

V. Schlußfolgerungen

- 1.) Veränderte Stoffwechselregulation in der Gravidität
- 2.) Die Hormone der Plazenta als Ursache dieser Veränderung
- 3.) Der besondere Wirkungsmechanismus des Human Placental Lactogen
- 4.) Die physiologische Bedeutung des Human Placental Lactogen
- 5.) Der Glukosebedarf des Föten
- 6.) Der Glukoseverbrauch des Föten in Beziehung zum Nüchternblutzuckerspiegel der Mutter
- 7.) Das Geburtsgewicht des Kindes in Beziehung zum Blutzuckerspiegel der Mutter
- 8.) Schlußfolgerung

VI. Zusammenfassung

63

VII. Anhang

65

Einzelergebnisse

VIII. Literaturnachweis

70

Verzeichnis der Abbildungen :

Abbild. 1 - 10 Abhängigkeit der stationären Konzentrationen einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels im Lebergewebe von Ratten, sowie der berechneten Quotienten und der Differenz, vom Alter der Trächtigkeit.

Abbild. 1. Glukose im Lebergewebe

Abbild. 2. Glukose-6-Phosphat

Abbild. 3. Fruktose-6-Phosphat

Abbild. 4. Fruktose-1,6-Phosphat

Abbild. 5. Dihydroxyacetonphosphat

Abbild. 6. Quotient F-6-P / FDP

Abbild. 7. Quotient G-6-P / FDP

Abbild. 8. Quotient Leberglukose / G-6-P

Abbild. 9. Quotient Leber- / Blut-Glukosekonzentration

Abbild. 10. Differenz Leber- u. Blut-Glukosekonzentration

Abbild. 11. Aufbau und Abbau der Glukose.

Abbild. 12. Enzyminduktion und -repression in der Leber.

Abbild. 13. Zyklisches AMP-System.

Abbild. 14. Hormoneinfluß auf stationäre Metabolitkonzentrationen in der Leber.

Abbild. 15. Schema des intermediären Stoffwechsels in der Leber bei hungernden normalen und trächtigen Ratten.

Verzeichnis der Tabellen :

- Tabelle 1. Entwicklung der Rattenembryonen nach HAGEMANN.
- Tabelle 2. Arithmetische Mittel der stationären Konzentration einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber trächtiger und nichtträchtiger Ratten (korrigiert für den Restblutgehalt des Organs).
- Tabelle 3. Geometrische Mittel der stationären Konzentration einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber trächtiger und nichtträchtiger Ratten (korrigiert für den Restblutgehalt des Organs).
- Tabelle 4. Arithmetische Mittel der Glukose- und Pyruvat-Konzentrationen im peripheren Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.
- Tabelle 5. Geometrische Mittel der Glukose- und Pyruvat-Konzentrationen im peripheren Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.
- Tabelle 6. Arithmetische Mittel einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.
- Tabelle 7. Geometrische Mittel einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.
- Tabelle 8. Korrelations- und Regressionskoeffizienten der Metaboliten und Glukose in der Leber und im Blut trächtiger Ratten, sowie einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.
- Tabelle 9. Arithmetische und geometrische Mittel der Metaboliten und Glukose, sowie der Quotienten und Differenz, berechnet ohne die Werte derjenigen trächtigen Tiere, bei denen die Leber Glukose aus dem Blut aufnimmt.
- Tabelle 10. Korrelations- und Regressionskoeffizienten der Metaboliten und Glukose, sowie der Quotienten und Differenz, berechnet ohne die Werte derjenigen trächtigen Tiere, bei denen die Leber Glukose aus dem Blut aufnimmt.
- Tabelle 11. Inhibitoren und Aktivatoren einiger Schlüsselenzyme.
- Tabelle 12. Metabolitkonzentrationen in der Leber unter Hormoneinfluß.

I. Einleitung

Während der Gravidität finden sich nicht selten Zeichen eines transitorischen Diabetes mellitus bei vorher gesunden Frauen. Auch verschlechtert sich häufig eine schon bestehende diabetische Stoffwechsellage, und der Insulinbedarf bei insulinbehandelten Diabetikerinnen nimmt im Laufe der Schwangerschaft zu. Alle diese Erscheinungen bilden sich post partum voll zurück; aus diesem Grunde wird üblicherweise der Schwangerschaft ein diabetogener Stoffwechseleffekt zugeschrieben (BURT 21, BAIRD 5). Ein unmittelbarer Beweis für eine solche Wirkung liegt noch nicht vor (FRIEDBERG 42).

Da bei Diabetikerinnen die Geburtsgewichte, die perinatale Mortalität, die Mißbildungsarten und das mütterliche Risiko signifikant größer sind (WELSH 165, PATON 110, ROSZKOWSKI 123, PLOTZ u. FRIEDLANDER 112), ergibt sich hieraus eine klinische Bedeutung, die noch durch die Tatsache unterstrichen wird, daß alle diese Komplikationen bereits bei potentiellen Diabetikerinnen auftreten können (PLOTZ u. FRIEDLANDER 112).

Die Zuverlässigkeit der herkömmlichen Diabetessuchverfahren zur Feststellung oder zum Ausschluß eines Risikos für die individuelle Schwangerschaft bleibt jedoch trotz zahlreicher Untersuchungen nach wie vor umstritten (BAIRD 5). Dies ist nicht nur Ausdruck eines rein statistischen Problems, sondern weist auch darauf hin, wie ungenügend unser Wissen über Art und Ausmaß der physiologischen Veränderung des Kohlehydratstoffwechsels im mütterlichen Organismus zur Zeit noch ist.

Bisherige Ergebnisse blutchemischer Untersuchungen in der Schwangerschaft zeigen signifikante Abweichungen von der Norm. Während sonst die Spiegel der Substrate im Blut erstaunlich konstant gehalten werden (SCHIMASSEK 131), deuten z.B. erniedrigte Nüchternblutzuckerspiegel und gleichzeitig erhöhte Plasmaspiegel der unveresterten freien Fettsäuren (BAIRD 5) auf eine gestörte oder besser veränderte Regulation und Koordination im Stoffwechsel der Graviden hin.

Die Einstellung der Substratspiegel im Blut durch Regulation von Abgabe und Aufnahme von Substraten aus verschiedenen Organen und Koordinierung des Stoffwechsels einzelner Gewebe untereinander ist u.a. eine Aufgabe der Stoffwechselhormone. Bewältigt wird diese durch Einflußnahme auf den Stoffwechsel im Erfolgsorgan des Hormones (SCHIMASSEK 131).

Die Wege des Stoffwechsels in einem Organ sind vorgezeichnet durch das vorhandene oder induzierbare Enzymmuster; Richtung und Geschwindigkeit des Ablaufs werden hormonell gesteuert. Wenn auch alle Fragen zu dieser Steuerung noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden können, so läßt sich der jeweilige metabolische Status eines Organs, gekennzeichnet durch eine bestimmte Richtung und Geschwindigkeit des Substratumsatzes als Folge und Ausdruck einer Hormonwirkung, dennoch näher charakterisieren. Er wird repräsentiert durch die Substrat-, bzw. Metabolitpiegel (SCHIMASSEK 129). Nach HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER (58) verstehen wir unter einem Metaboliten eine Komponente der normalen Sequenz der Stoffwechselreaktionen.

Mögliche Veränderungen der Regulationsvorgänge während der Gravidität lassen sich somit am metabolischen Status der am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Organe erfassen, da dieser die Wirkung aller einflußnehmenden Hormone widerspiegelt.

Darüberhinaus erlaubt er Rückschlüsse über Art und Ausmaß der Veränderungen und ihre Bedeutung für den Gesamtorganismus und den Föten.

Als geeignetes Organ bietet sich die Leber an, die aufgrund einer besonderen Enzymausstattung eine zentrale Stellung im Stoffwechsel einnimmt.

Untersucht wurde das Verhalten der stationären Konzentrationen von Glukose, Glukose-6-Phosphat, Fruktose-6-Phosphat, Fruktose-1, 6-Diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat und Pyruvat in der Leber, sowie die Konzentration von Glukose und Pyruvat im Blut normaler und trächtiger Ratten nach 12 Stunden Nahrungsentzug.

II. Methodik

1.) Verwendete Abkürzungen :

a) Metabolitbestimmungen :

AMP	Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adosintriphosphat
ALD	Fruktosediphosphat-Aldolase
DAP	Dihydroxyacetonphosphat
EDTA	Äthylendiamintetraacetat
FDP	Fruktose-1,6-Diphosphat
GDH	α -Glycerophosphat-Dehydrogenase
α -GP	α -Glycerophosphat
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
G-6-PDH	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
HK	Hexokinase
LDH	Laktat-Dehydrogenase
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid, hydrierte Form
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotidphosphat, hydrierte Form
PGA	Glycerinaldehydphosphat
PGI	Phosphoglucoisomerase
TIM	Triosephosphat-Isomerase

b) Statistische Verfahren :

a	Regressionskoeffizient	a
b	Regressionskoeffizient	b
FG	Frischgewicht	
n	Stichprobenumfang	
n.s.	nicht signifikant	
r	Korrelationskoeffizient	
$\bar{x}$	Mittel-Wert	

c) Allgemein

FFS	unveresterte freie Fettsäuren
GH	Wachstumshormon
HGH	menschliches Wachstumshormon
HPL	Human Placental Lactogen

2.) Verwendete Präparate :

Alle Enzyme sowie ATP, NADP und NADH wurden von der Fa. C.F. BOEHRINGER, Mannheim und EDTA, TRAP, $MgCl_2$ sowie alle anderen Chemikalien von der Fa. MERCK, Darmstadt als p.a. Qualität bezogen. Sämtliche Lösungen wurden in dreifach destilliertem Wasser angesetzt, wobei die beiden letzten Stufen aus einer Quarzapparatur gewonnen wurden.

3.) Versuchstiere :

Für die Untersuchungen fanden 29 weibliche nicht trächtige und 21 trächtige Inzuchtratten des SPRAGUE-DAWLEY Stammes Verwendung. Die Tragezeit dieses Stammes beträgt nach HAGEMANN (52) durchschnittlich 22 Tage und 14 1/2 Stunden. Das Alter der Trächtigkeit wurde nach Angaben von HAGEMANN durch Messung der durchschnittlichen Fötenlänge bestimmt (Tabelle 1).

Bei den einzelnen Versuchstieren fanden sich zwischen 2 und 15 Föten, die gemessenen Längen bewegten sich zwischen 2 und 55 mm.

Das mittlere Körpergewicht betrug bei den Normaltieren 220 g und bei den trächtigen Tieren 260 g.

Die Tiere wurden mit einer Standarddiät (ALTROMIN) und Wasser zunächst ad libitum ernährt und vor Versuchsbeginn einer 12 stündigen Nahrungskarenz ausgesetzt.

Tabelle 1 : Entwicklung der Rattenembryonen nach HAGEMANN :

Länge in mm :		0,5-0,6	1,2	2	3	4,9	6	7	11-12,4
Alter in	Tagen u.	8	9	10	10	10	11	11	12
	Stunden:	12	16	10	14	18		6	6
-12,8		-14	-17	-19	-23	18,8	32	40,4	
12	13	13	16	16	17	18	19		
12		14		12	12	12	20		

4.) Herstellung des Leberhomogenates :

Die Tiere wurden durch Bolzenschuß auf den Kopf betäubt und sofort dekapiert. Das ausströmende Blut wurde in einer Petrischale aufgefangen und von einer Hilfsperson pipettiert, bevor die Gerinnung einsetzte.

Nach rascher Eröffnung der Peritonealhöhle wurden etwa 2 g Lebergewebe entnommen, das sofort in flüssigen Stickstoff eingefroren wurde.

Die tiefgefrorene Leberprobe wurde sogleich auf der Torsionswaage abgewogen (etwa 2 g) und dann in eiskalter 5% Perchlorsäure (25% des Lebergewichtes an HClO_4 purum, entspricht etwa 10 ml einer 5% Lösung von Perchlorsäure) 30 sec. lang mit dem Ultra-Turrax homogenisiert, wobei durch ein Kochsalz-Eisbad gekühlt wurde.

Das Homogenat wurde anschließend bei 4000 U/min. und 0°C . 10 min. lang zentrifugiert, der Überstand dekantiert und der Niederschlag nochmals mit 2ml 5% iger Perchlorsäure gewaschen und zentrifugiert. Beide Überstände wurden vereinigt und im Eisbad erst mit 3n und dann mit 0,3n KOH titriert. Die Lösung wurde mit Indikatorpapier auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt, wobei streng darauf geachtet wurde, daß keine Überneutralisation eintrat.

Das ausfallende KClO_4 wurde abzentrifugiert und der nunmehr klare und neutrale Überstand einheitlich auf 15 ml Volumen aufgefüllt und so direkt zum Test verwandt.

Zur Messung des Pyruvat- und Glukosegehaltes des Blutes wurden 1 ml Blut sofort nach Dekapitation in 5 ml eiskalte 5%ige Perchlorsäure pipettiert. Die Probe wurde ebenso behandelt wie die Leberprobe und die neutrale Lösung auf ein Volumen von 10 ml aufgefüllt.

5.) Bestimmung der stationären Konzentrationen einiger Glykolyse-Metaboliten:

Alle Metabolitkonzentrationen wurden im optischen Test gemessen, als Photometer diente das EPPENDORF-Gerät.

Grundlegendes Prinzip dieses Tests ist es, die Metaboliten durch eine enzymatische Reaktion in andere zu überführen, und hierbei den Verbrauch oder die Bildung eines an der Reaktion teilnehmenden Cofementes quantitativ zu erfassen. Geeignet hierfür sind die Pyridinnucleotide NADH und NADPH, welche ein spezifisches Absorptionsmaximum bei 340 nm besitzen, während die oxydierten Formen im Wellenlängenbereich von 300-400 nm nicht absorbieren. Die Zunahme oder Abnahme der NADH bzw. NADPH Extinktion entspricht somit der Menge an umgesetzten Substrat.

Aus der Extinktionsänderung läßt sich die stationäre Konzentration des untersuchten Metaboliten wie folgt berechnen:

$$c \text{ (Mol / ml) } = \frac{E \cdot V}{10^{-6} \cdot \epsilon \cdot d \cdot v}$$

E = Extinktionsänderung

V = Volumen des Reaktionsansatzes

ϵ = molarer Extinktionskoeffizient bei 366 nm

d = Schichtdicke der Küvette

v = Volumen der zugesetzten Enzymsuspension

Alle Konzentrationen werden in Mol 10^{-12} / mg Frischgewicht oder Mol 10^{-9} / ml angegeben.

A : Reagenzien :

ATP	0,016523 m
EDTA	0,05 m
MgCl ₂	0,1 m
NADH	0,03751 m
NADP	0,0126675 m
TRAP	0,5 m (pH 7,5)

B : Enzyme :

ALD	(10 mg Protein/ ml)
GDH	(2 mg Protein/ ml)
G-6-PDH	(1 mg Protein/ ml)
HK	(2 mg Protein/ ml)
LDH	(5 mg Protein/ ml)
PGI	(2 mg Protein/ ml)

C : Testansätze :

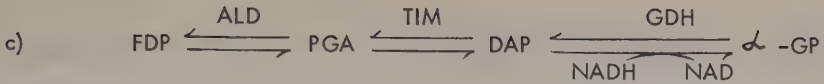
Alle Messungen erfolgten bei 25° C und 366 nm. Die optimalen Konzentrationen und Schichtdicken der Küvetten wurden durch Vorversuche bestimmt. Die Extinktionsänderung wurde jeweils 10 min. nach Zusatz des Enzymes gemessen.

1. Pyruvat, Dihydroxyacetonphosphat, Fructose-1,6-Diphosphat :

Reaktionsmechanismen :

- Pyruvat wird mittels der Laktatdehydrogenase zu Laktat umgesetzt. NADH dient als Wasserstoffdonator.
- DAP wird durch die α -Glycerophosphat-Dehydrogenase zu α -Glycerophosphat umgesetzt, hierbei dient NADH als Wasserstoffdonator.
- Die Aldolase setzt FDP zu Phosphoglycerinaldehyd um, aus dem durch Einwirkung der Triosephosphat-Isomerase DAP entsteht. Als Indikatorreaktion dient die Umwandlung des DAP mittels der α -Glycerophosphat-Dehydrogenase in α -Glycerophosphat, dabei wirkt NADH als Wasserstoffdonator.





Testansatz :

Leberhomogenat-Überstand

8,0 ml

EDTA 5,62 Mol/ml Reaktionsansatz

NADH 0,75 Mol/ml Reaktionsansatz

Triäthanolamin-HCl-Puffer, 0,5 M, pH 7,5

ad 12,0 ml

Die nach dem Zusatz von 0,02 ml LDH-Suspension (5mg Protein/ml) eintretende Extinktionsänderung entspricht dem in der Probe vorhandenen Pyruvat; durch Zusatz von 0,02 ml GDH/TIM (2mg Protein/ml) und anschließend von 0,02 ml ALD (10mg Protein/ml) wird das DAP, bzw. FDP bestimmt.

Die Messung erfolgte in Küvetten mit einer Schichtdicke von 40 mm und wurde mit einem Registriergerät aufgezeichnet.

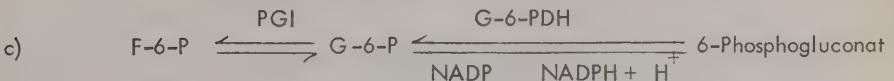
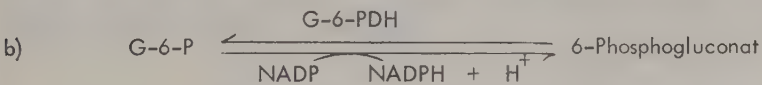
2. Glucose, Fructose, Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat

Reaktionsmechanismus :

a) Glukose und Fruktose werden durch die HK unter ATP Verbrauch zu den 6-Phosphaten phosphoryliert.

b) G-6-P wird durch die G-6-PDH zu 6-Phosphogluconat umgesetzt; NADP dient dabei als Wasserstoffakzeptor.

c) F-6-P wird durch die Phosphoglucoseisomerase zu G-6-P umgesetzt. Als Indikatorreaktion dient die Umsetzung von G-6-P in 6-Phosphogluconat; bei der wieder NADP als Wasserstoffakzeptor dient.



Testansatz :

Leberhomogenat-Überstand

1,00 ml

NADP 12,6 Mol/ml Reaktionsansatz

ATP 16,5 Mol/ml Reaktionsansatz

MgCl ₂	6,6 Mol/ml Reaktionsansatz	
Triäthanol-HCl-Puffer,	0,5 m, pH 7,5	ad 6,00 ml
HK	(2 mg Protein/ml)	0,02 ml

Die nach Zugabe von 0,02 ml G-6-PDH (1 mg Protein/ ml) eintretende Extinktionsänderung entspricht der vorhandenen Glukose und dem G-6-P. Nach Zusatz von 0,02 ml PGI (2 mg Protein/ ml) reagieren Fruktose und F-6-P.

Die Messung erfolgte in Küvetten mit einer Schichtdicke von 20 mm.

3. Glucose-6-Phosphat und Fruktose-6-Phosphat :

Der Reaktionsmechanismus erfolgt in gleicher Weise wie bei 2., nur wird die HK weggelassen, sodaß Glukose und Fruktose an den Reaktionen nicht teilnehmen, es wird nur G-6-P und F-6-P gemessen.

Testansatz :

Leberhomogenat-Überstand		5,00 ml
NADP	2,52 Mol/ml Reaktionsansatz	
ATP	3,3 Mol/ml Reaktionsansatz	
MgCl ₂	3,3 Mol/ml Reaktionsansatz	
Triäthanolamin-HCl-Puffer,	0,5 m, pH 7,5	ad 12,00 ml

Die nach Zugabe von 0,02 ml G-6-PDH eintretende Extinktionsänderung entspricht dem in der Probe vorhandenen G-6-P; nach Zusatz von 0,02 ml PGI reagiert das F-6-P.

Die Schichtdicke der Küvetten betrug 40 mm.

Die Metabolitkonzentrationen ergeben sich aus den Extinktionsänderungen wie folgt:

$$\begin{aligned}
 \text{Küvette 2 : } \Delta E_3 - \Delta E_1 &= \Delta E && \text{Glukose + Fruktose + G-6-P + F-6-P} \\
 \Delta E_2 - \Delta E_1 &= \Delta E && \text{Glukose + G-6-P} \\
 \Delta E_3 - \Delta E_2 &= \Delta E && \text{Fruktose + F-6-P}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{Küvette 3 : } \Delta E'_3 - \Delta E'_1 &= \Delta E && \text{G-6-P + F-6-P} \\
 \Delta E'_2 - \Delta E'_1 &= \Delta E && \text{G-6-P} \\
 \Delta E'_3 - \Delta E'_2 &= \Delta E && \text{F-6-P}
 \end{aligned}$$

$$\Delta E \text{ Glukose} = \Delta E \text{ Glukose + G-6-P} - \Delta E \text{ G-6-P}$$

$$\Delta E \text{ Fruktose} = \Delta E \text{ Fruktose + F-6-P} - \Delta E \text{ F-6-P}$$

Die Werte der stationären Fruktosekonzentrationen lagen alle innerhalb der Fehlergrenze der Methode und werden daher im Folgenden nicht angegeben.

4. Pyruvat im Vollblut :

Reaktionsmechanismus wie bei Pyruvatbestimmung im Leberhomogenat.

Testansatz :

Perchlorsäure-Extrakt aus Vollblut	8,00 ml
EDTA 5,62 Mol/ml Reaktionsansatz	
NADH 0,75 Mol/ml Reaktionsansatz	
Triäthanolamin-HCl-Puffer, 0,5 m, pH 7,5	ad 12,00 ml

Durch Zugabe von 0,02 ml LDH reagiert das in der Probe vorhandene Pyruvat.
Schichtdicke der Küvetten : 40 mm.

5. Glukose (und Glukose-6-Phosphat) im Vollblut:

Reaktionsmechanismus wie bei Glukose und G-6-P Bestimmung im Leberhomogenat.

Testansatz :

Perchlorsäure-Extrakt aus Vollblut	0,50 ml
ATP 1,65 Mol/ml Reaktionsansatz	
NADP 1,26 Mol/ml Reaktionsansatz	
MgCl ₂ 3,3 Mol/ml Reaktionsansatz	
HK (2 mg Protein/ ml)	0,02 ml
Triäthanolamin-HCl-Puffer, 0,5 m, pH 7,5	ad 6,00 ml

Die auf Zugabe von 0,02 ml G-6-PDH eintretende Extinktionsänderung entspricht der in der Probe vorhandenen Glukose (+ G-6-P). Der G-6-P Anteil im Blut kann nach Angaben von HOLZER, SEDLMAYER und KIESE (60) und nach eigenen Vorversuchen vernachlässigt werden. Die Schichtdicke der Küvetten betrug 20 mm.

6. Korrektur des Restblutgehaltes :

Auf eine Korrektur des Restblutgehaltes im Lebergewebe kann nach Angaben von HOLZER u. Mitarb. (60) dann verzichtet werden, wenn die Konzentration der untersuchten Metabolite im Blut wesentlich geringer ist als im Lebergewebe. Der Fehler, der durch den Restblutgehalt der Leber entsteht, liegt unter diesen Umständen unter 4 %.

Diese Vorbedingung ist für das Pyruvat nicht erfüllt, und aus diesem Grund mußte die Pyruvatkonzentration im Blut und der Restblutgehalt der Leber bestimmt werden. Es wurde dabei eine von diesen Autoren angegebene Methode befolgt.

Der Hämoglobingehalt der Leberprobe und des Vollblutes werden spektralphotometrisch verglichen. Hierbei wird die Extinktionsdifferenz zwischen Hämoglobin und Hämoglobin-Cyanid bestimmt.

A. Lösungen :

Peristonlsg. : Periston + $\frac{1}{100}$ Saponinlsg. (100mg Saponin ad 4,0 ml Aqua bidest).

K-Ferricyanid : 0,24 m

KCN : 0,001 m

Triäthanolamin-HCl-Puffer : 0,5 m pH 7,5

B. Verdünnungen :

1. 0,1 ml Blut (Verdünnung 1 : 125)
12,4 ml Peristonlsg.

2. 1,0 g Lebergewebe (Verdünnung 1 : 12,5)
11,5 ml Peristonlsg.

Verdünnung 2. wurde 30 sec. im Ultra-Thurax homogenisiert, beide Proben 20 min. stehengelassen bis zur vollständigen Hämolyse und anschließend 10 min. bei 4000 U/min zentrifugiert. Der klare Überstand wurde zum Test verwandt.

C. Testansatz :

Verdünnung 2,50 ml
Triäthanolamin-HCl-Puffer 0,5 m pH 7,5 ad 3,00 ml

Nach Zugabe von 0,01 ml 0,24 m K-Ferricyanidlsg. wurde die Extinktion bei jeweils 546 nm und 578 nm gemessen. Nach Zugabe von 0,01 ml KCN Lsg. nochmalige Messung. Es werden so zwei Differenzwerte gewonnen, von denen das arithmetische Mittel gebildet wird.

Die Messungen erfolgten bei 25°C, einer Schichtlänge von 10 mm und in gleicher Weise für die Blut- und Leberverdünnung.

D. Berechnung :

Multipliziert man die gefundene Extinktionsdifferenz bei Blut mit dem Verdünnungsfaktor des Blutes und die Extinktionsdifferenz bei Leber mit deren Verdünnungsfaktor, so erhält man den Prozentgehalt an Blut, der in der Leberprobe enthalten war.

Blutkorrektur :

$$\frac{\text{Metabolitgehalt (Leber)} - (\text{Gewichtsanteil} \cdot \text{Metabolitgehalt}) (\text{Blut})}{1 - \text{Gewichtsanteil (Blut)}}$$

7. Statistische Verfahren :

Zur Auswertung und Beschreibung der experimentellen Daten und zum Vergleich der eigenen Befunde mit Ergebnissen in der Literatur wurden verschiedene statistische Verfahren benutzt. Diese sind ausführlich in den bekannten Monografien dargestellt (KOLLER 75, CAVALLI-SFORZA 24).

Die einfachsten statistischen Maßzahlen zur Beschreibung von Meßwerten bei verschiedenen Individuen einer Stichprobe sind die Durchschnittswerte, wobei zwischen arithmetischen und geometrischen Mitteln unterschieden wird, die Varianz und die Standardabweichung des Mittelwertes.

Daten sind die Meßwerte $x_1, x_2, \dots, x_n$

1. arithmetisches Mittel für ungruppierte Werte :

$$\bar{x}_a = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

2. geometrisches Mittel für ungruppierte Werte :

$$\bar{x}_g = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

Der Logarithmus des geometrischen Mittels ist gleich dem arithmetischen Mittel der Logarithmen der Einzelwerte:

$$\log \bar{x}_g = \frac{1}{n} (\log x_1 + \log x_2 + \dots + \log x_n) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \log x_i$$

Liegt für die Meßwerte keine Normalverteilung vor, wobei als Maßzahl die Schiefe dient, so werden die Meßwerte vorteilhafterweise transformiert. Alle ermittelten Werte wurden deshalb und zum Teil aus Gründen der Vereinheitlichung logarithmiert und hieraus die geometrischen Mittel berechnet. Die arithmetischen Mittel werden zum Vergleich mit angegeben.

A. Student'sche t-Test :

Dieser Test dient zur Prüfung der Differenz zweier Stichprobenmittelwerte eines Merkmals.

Gegeben sind die Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ und die Varianzen s_1^2 und s_2^2 von zwei unverbundenen Stichproben vom Umfang n_1 bzw. n_2 .

Es wird vorausgesetzt, daß beide Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten entnommen werden. Die zu prüfende Nullhypothese lautet: beide Stichproben stammen aus der gleichen Grundgesamtheit. Diese Hypothese kann abgelehnt werden, wenn die Differenz zwischen den beiden Mittelwerten so groß ist, daß die Wahrscheinlichkeit dafür, eine gleich große oder sogar noch größere Differenz zu erhalten kleiner als eine vorgegebene kleine Irrtumswahrscheinlichkeit ist (z.B. 5%, 1%, 0,1%).

Berechnet wird eine Testgröße t , die eine Student'sche t -Verteilung mit $(n_1 + n_2 - 2)$ Freiheitsgraden hat.

Bei Ablehnung der Nullhypothese wird das Signifikanzniveau einer t -Tabelle entnommen (z.B.: Documenta GEIGY 30).

Die Testgröße t wurde wie folgt berechnet :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}}$$

Die Mittelwerte der Konzentrationen von Glukose und Pyruvat im Blut und aller Quotienten bei normalen und trächtigen Tieren wurden mit dem t -Test für unverbundene Stichproben überprüft.

B. Einfache Varianzanalyse :

Beim Vergleich mehrerer Gruppenmittel kann die Varianzanalyse angewendet werden.

Voraussetzung für die Anwendung der Varianzanalyse ist, daß die Werte normalverteilt sind und die Varianzen der einzelnen Gruppen nicht mehr als zufällig voneinander abweichen. Falls dies zutrifft, lassen sich alle Stichproben zu einer Stichprobe zusammenfassen und daraus ein Gesamtmittelwert und die Summe der Abweichungsquadrate insgesamt berechnen. Mit Hilfe der Varianzanalyse kann die Gesamtvarianz in ihre Faktoren zerlegt werden.

Gebildet wird die Varianz innerhalb der Gruppen, bezogen auf den jeweiligen Stichprobenmittelwert, und die Varianz zwischen den Gruppen, bezogen auf den Gesamtmittelwert. Bei Zutreffen der Nullhypothese müssen beide Varianzen übereinstimmen oder nicht mehr als zufällig voneinander abweichen. Der Vergleich

erfolgt mit dem F Test.

$$F = \frac{\text{Stichprobenvarianz [zwischen]}}{\text{Stichprobenvarianz [innerhalb]}}$$

Die einfache Varianzanalyse kam bei der Überprüfung der Mittelwerte der stationären Metabolitkonzentrationen in der Leber zur Anwendung.

C. Regressionsrechnung :

Die Prüfung der Abhängigkeit zweier Variabler erfolgt durch die Regressionsrechnung. Es handelt sich hierbei um die Abhängigkeit eines Meßwertes y (z.B. Metabolitkonzentration) von einer biologischen Grundgröße x (Dauer der Trächtigkeit, bestimmt als Fötenlänge in mm). x stellt die unabhängige, y die abhängige Veränderliche dar.

Berechnet werden aus n Wertepaaren (x, y) die Koeffizienten a und b der linearen Regressionsfunktion

$$y' = a + b x$$

wobei mit y' der 'ausgeglichene' y Wert und mit y der jeweilige beobachtete Wert bezeichnet wird. Die Koeffizienten a und b werden nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate gerade so bestimmt, daß die quadratische Form

$$Q = \sum_{i=1}^n (y_i - y'_i)^2$$

ein Minimum wird. (Die Summation erstreckt sich hier über alle Meßwerte y_i von $i = 1 \dots n$).

D. Korrelationsrechnung :

Ein weiterer Parameter für die Abhängigkeit zweier Veränderlicher ist der Korrelationskoeffizient. Er stellt ein Maß für die Straffheit der Abhängigkeit oder des Zusammenhanges zweier Merkmale dar. Sein Wert kann zwischen 1 und -1 schwanken, wobei diese Grenzwerte bei biologischen Zusammenhängen nicht erreicht werden. Beträgt er 0, besteht keinerlei Abhängigkeit.

Zur Prüfung, ob eine Korrelation besteht, wird die Nullhypothese aufgestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit kann aus einer Tabelle entnommen werden (Documenta GEIGY 30).

Der Korrelationskoeffizient r wurde wie folgt berechnet :

$$r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

wobei $\bar{x}$ und $\bar{y}$ die Durchschnittswerte

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x \quad \text{und} \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum y \quad \text{sind.}$$

Für die Koeffizienten a und b gilt :

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

Die Korrelationskoeffizienten wurden sowohl mit den natürlichen Zahlen als auch mit den Logarithmen von y berechnet.

III. Ergebnisse :

Die stationären Konzentrationen von Glukose, Glucose-6-Phosphat (G-6-P), Fructose-6-Phosphat (F-6-P), Fructose-1,6-Diphosphat (FDP), Dihydroxy-acetonphosphat (DAP) und Pyruvat im Lebergewebe, sowie die Konzentrationen von Glukose und Pyruvat im Blut trächtiger Ratten sind in den Tabellen 2 - 5 den bei den Normaltieren gefundenen Konzentrationen gegenüber gestellt.

Vergleicht man die für diese Betrachtung ermittelten Normal- bzw. Bezugswerte mit anderen (HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER 58), welche bei Ratten, die ad libitum gefüttert waren, gefunden wurden, so fällt folgendes auf: die Konzentration von Glukose und FDP ist gegenüber dieser Norm erhöht, die Konzentration von G-6-P und F-6-P leicht, die von DAP stärker erniedrigt und schließlich die von Pyruvat sogar ganz erheblich gegenüber der Norm herabgesetzt.

Auch der Nüchtemblutzuckerspiegel liegt bei den Normaltieren höher, als er von anderen Untersuchern angegeben wird (AMANO 4 und SCOW u. Mitarb. 133). Doch handelt es sich hier stets um Angaben, die auf eine Blutzuckerbestimmung im Venenblut bezogen sind, während es sich bei dieser Untersuchung um arteriovenöses Mischblut handelte. Diese Methode bietet neben einer simultanen Blut- und Leberprobenentnahme den Vorteil, mögliche Unterschiede in der Glukoseutilisation zwischen normalen und trächtigen Tieren besser ausschalten zu können.

Voraussetzung für eine vergleichende Betrachtung, wie sie hier durchgeführt werden soll, ist es, die bei den Normaltieren gefundenen Bezugswerte für die gegebenen Umstände als normal anzusehen.

Bei den trächtigen Tieren finden sich die stationären Konzentrationen aller untersuchten Metabolite in der Leber gegenüber denen der Normaltiere herabgesetzt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeiten sind in den Tabellen 3 u. 5 angegeben; für Pyruvat besteht keine Signifikanz, dieser Unterschied muß als zufällig angesehen werden. Für die Beurteilung der Differenz zwischen normalen und trächtigen Tieren sind die geometrischen Mittelwerte ausschlaggebend (siehe Statistikteil).

Die prozentuale Abnahme der stationären Konzentration von G-6-P und F-6-P ist besonders stark ausgeprägt und bewegt sich auch in der gleichen Größenordnung: Sie beträgt für G-6-P 75% und für F-6-P 72%. Die stationäre Konzentration von FDP und DAP nimmt dagegen nur um 27 % bzw. 18 % ab, während die prozentuale Verminderung der Glukosekonzentration in der Leber in auffallender Weise eine Mittelstellung mit 50 % einnimmt.

Die Blutglukosekonzentration ist bemerkenswerterweise nur um 35 % herabgesetzt. Die prozentualen Unterschiede beziehen sich dabei auf die geometrischen Mittelwerte. Die geringe Differenz der Pyruvatkonzentration im Blut zwischen normalen und trächtigen Tieren ist nicht signifikant.

Bei einem Vergleich des Stickstoff- und Proteingehaltes der Leberhomogenate von trächtigen Tieren mit denen von Normaltieren ergeben sich keine Unterschiede (BURT 20, BAUMANN u. RATHGEN 116). Die Veränderungen der Metabolitkonzentrationen sind somit nicht Folge eines veränderten Wassergehaltes im Organ.

Die mit Hilfe der Mittelwertvergleiche (Varianzanalyse und t-Test) gewonnenen Ergebnisse lassen die Dauer der Trächtigkeit unberücksichtigt.

Die Abbildungen 1 - 5 unterrichten über das Verhalten der Metabolitkonzentrationen in der Leber während des Verlaufes der Gestation, bezogen auf die Kopf- Schwanzlänge der Föten, die ein angenähertes Maß für das Alter der Trächtigkeit darstellt.

Nach der Regressionsrechnung (Tabelle 8) nehmen die stationären Konzentrationen von Glukose, G-6-P, F-6-P, FDP und DAP in der Leber mit zunehmender Dauer der Trächtigkeit ab. Die Konzentrationsänderungen von Glukose und Pyruvat in der Leber und im Blut sind nicht signifikant.

Die Korrelationskoeffizienten von G-6-P, F-6-P und FDP sind angenähert gleich groß, während der von DAP deutlich größer ist.

Auf die Bedeutung der Quotienten, die aus den Einzelwerten gebildet und für die auch signifikante Differenzen und Korrelationen zum Alter der Trächtigkeit errechnet wurden, kann erst in der Besprechung der Ergebnisse eingegangen werden. (Tabellen 6, 7, 8 und Abbildungen 6 - 10)

Tabelle 2. Arithmetische Mittel der stationären Konzentration einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber trächtiger und nichtträchtiger Ratten (korrigiert für den Restblutgehalt des Organs).

	Normaltiere		Trächtige Tiere		Schiefe
	N	Mittelwert (Standardabweichung) (Mol. 10^{-12} /mg FG)	N	Mittelwert	Normal Trächtig
Glukose	27	10610,00 + - 3339,69	20	5421,15 + - 3263,56	0,195 1,601
Glukose-6- Phosphat	27	455,23 + - 277,62	20	209,66 + - 328,01	0,594 2,088
Fruktose-6- Phosphat	27	101,74 + - 92,34	20	41,96 + - 62,15	2,981 2,056
Fruktose-1,6- Diphosphat	28	45,13 + - 17,41	21	32,57 + - 8,86	1,291 0,208
Dihydroxy- acetonphosphat	28	20,84 + - 7,10	21	16,95 + - 4,91	0,823 0,235
Pyruvat	25	16,79 + - 12,90	20	9,81 + - 6,35	1,591 1,356

Tabelle 3. Geometrische Mittel der stationären Konzentrationen einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber trächtiger und nichtträchtiger Ratten (korrigiert für den Restblutgehalt des Organs). Signifikanztest mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse.

	Normaltiere N = 25	Trächtige Tiere N = 20	Signifikanz
	Mittelwert (Abweichung) (Mol. 10^{-12} /mg FG)	Mittelwert	
Glukose	9814,90 + 3975,10 - 2829,90	4732,20 + 3140,80 - 1888,20	F = 33,034 ≤ 0,001
Glukose-6- Phosphat	324,83 + 470,97 - 192,26	82,57 + 229,16 - 60,85	F = 16,864 ≤ 0,001
Fruktose-6- Phosphat	51,70 + 297,20 - 44,04	14,74 + 98,33 - 12,82	F = 4,520 ≤ 0,05
Fruktose-1,6- Diphosphat	42,39 + 20,07 - 13,60	30,89 + 9,68 - 7,42	F = 9,507 ≤ 0,01
Dihydroxy- acetonphosphat	19,85 + 8,19 - 5,79	16,25 + 5,94 - 4,35	F = 4,085 ≤ 0,05
Pyruvat	11,93 + 19,74 - 7,43	7,84 + 9,93 - 4,38	F = 2,370 n.s.

Tabelle 4. Arithmetische Mittel der Glukose- und Pyruvat-Konzentrationen im peripheren Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.

	Normaltiere		Trächtige Tiere	
	N	Mittelwert (Standardabweichung) (Mol. 10^{-9} / ml)	N	Mittelwert
Glukose	28	4159,11 + - 957,46	20	2861,20 + - 1096,22
Pyruvat	26	153,68 + - 100,97	20	177,10 + - 110,00

Tabelle 5. Geometrische Mittel der Glukose- und Pyruvat-Konzentrationen im peripheren Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.

	Normaltiere	Trächtige Tiere	
	N = 25	N = 20	
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz
	(Abweichung)		
	(Mol. 10^{-9} / ml)		
Glukose	4060,30	2634,50	t = 3,8730
	+ 1160,30	+ 1425,10	2 P < 0,001
	- 903,70	- 924,70	
Pyruvat	123,89	148,60	t = 1,0025
	+ 99,51	+ 190,29	n.s.
	- 55,20	- 66,49	

Tabelle 6. Arithmetische Mittel einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.

	Normaltiere		Trächtige Tiere	
	N	Mittelwert (Standardabweichung)	N	Mittelwert
Quotient	26	2,29	20	1,16
F-6-P / FDP		$\pm 1,90$		$\pm 1,47$
Quotient	26	17,88	20	5,76
G-6-P / FDP		$\pm 40,12$		$\pm 7,90$
Quotient	27	36,78	20	82,36
Leberglukose/ G-6-P		$\pm 33,23$		$\pm 108,25$
Quotient	27	2,68	20	2,08
Leber- / Blut- glukosekonz.		$\pm 1,11$		$\pm 1,22$
Differenz	27	6439,07	20	2559,95
Leber- u. Blut- glukosekonz.		$\pm 3219,59$		$\pm 3145,19$

Signifikanz für die Differenz : $t = 4,10$ $2 P < 0,001$
 Leber- u. Blutglukosekonzentration

Tabelle 7. Geometrische Mittel einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.

	Normaltiere	Trächtige Tiere	
	N = 25	N = 20	
	Mittelwert	Mittelwert	Signifikanz
	(Abweichung)		
Quotient	1,23	0,48	t = 1,5703
F-6-P / FDP	+ 7,84	+ 2,81	n.s.
	- 1,06	- 0,41	
Quotient	6,99	2,68	t = 2,4899
G-6-P / FDP	+ 18,98	+ 6,28	2 P < 0,05
	- 5,11	- 1,88	
Quotient	30,25	57,32	t = 2,6335
Leberglukose /	+ 25,33	+ 85,00	2 P < 0,05
G-6-P	- 13,78	- 34,23	
Quotient	2,42	1,79	t = 2,0263
Leber- / Blut-	+ 1,16	+ 1,30	2 P < 0,05
glukosekonz.	- 0,78	- 0,75	
Differenz	4963,24	(197,88) ⁺	t = 2,7902
Leber- u. Blut-	+5469,76	+28880,12	2 P < 0,01
glukosekonz.	-2602,54	- 196,43	

+ Logarithmen mit negativem Vorzeichen

Tabelle 8. Korrelations- und Regressionskoeffizienten der Metaboliten und Glukose in der Leber und im Blut trächtiger Ratten, sowie einiger Quotienten und einer Differenz, aus den Einzelwerten der Metabolit- und Glukosekonzentrationen berechnet.

Obere Reihe : Halblogarithmisch
 Untere Reihe : Nicht logarithmisch
 N = 20 (21 für DAP u. FDP)

	r	a	b	Signifikanz
Pyruvat	+ 0,210 - 0,052	2,21 10,39	+ 0,071 - 0,023	n.s. n.s.
Dihydroxy- acetonphosphat	- 0,569 - 0,588	22,18 22,13	- 0,268 - 0,206	< 0,01 < 0,01
Fruktose-1,6- Diphosphat	- 0,441 - 0,417	39,13 39,18	- 0,342 - 0,263	< 0,05 n.s.
Fruktose-6- Phosphat	- 0,453 - 0,398	75,80 85,85	- 4,714 - 1,725	< 0,05 n.s.
Glukose-6- Phosphat	- 0,464 - 0,386	248,13 434,35	- 10,49 - 8,829	< 0,05 n.s.
Quotient F-6-P / FDP	- 0,405 - 0,39	1,99 2,21	- 0,108 - 0,041	n.s. n.s.
Quotient G-6-P / FDP	- 0,403 - 0,385	6,50 11,16	- 0,222 - 0,212	n.s. n.s.
Quotient Leberglukose / G-6-P	+ 0,459 + 0,229	26,82 38,42	+ 0,815 + 1,727	< 0,05 n.s.
Leberglukose	- 0,377 - 0,372	6655,4 7577,67	- 89,2 - 84,771	n.s. n.s.
Quotient Leber-/Blut- glukosekonz.	- 0,196 - 0,268	2,18 2,66	- 0,017 - 0,023	n.s. n.s.
Differenz Leber- u. Blutglukosekonz. ⁺	(+ 0,149) - 0,334	(53,84) 4425,61	(+ 2,792) - 73,307	n.s. n.s.
Glukose (Blut)	- 0,192 - 0,149	3064,4 3151,25	- 18,1 - 11,397	n.s. n.s.
Pyruvat (Blut)	- 0,147 - 0,186	175,04 213,36	- 0,951 - 1,425	n.s. n.s.

+ Logarithmen mit negativem Vorzeichen

Tabelle 9. Arithmetische und geometrische Mittel der Metaboliten und Glukose, sowie der Quotienten und Differenz, berechnet ohne die Werte derjenigen trächtigen Tiere, bei denen die Leber Glukose aus dem Blut aufnimmt.

	arithmetische (Standard-			geometrische Mittel Abweichung)		
	N = 17 (18 für DAP u. FDP)			N = 17		
Pyruvat	10,10	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	6,39	6,40	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 29,54 \\ 5,26 \end{smallmatrix}$
Dihydroxy- acetonphosphat	16,47	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	5,08	16,06	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 5,68 \\ 4,20 \end{smallmatrix}$
Fruktose-1,6- Diphosphat	31,96	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	9,33	30,03	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 8,17 \\ 6,42 \end{smallmatrix}$
Fruktose-6- Phosphat	46,35	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	66,62	19,24	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 57,94 \\ 14,44 \end{smallmatrix}$
Glukose-6- Phosphat	233,46	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	351,34	87,15	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 271,63 \\ 65,98 \end{smallmatrix}$
Quotient F-6-P / FDP	1,28	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	1,56	0,49	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 3,66 \\ 0,43 \end{smallmatrix}$
Quotient G-6-P / FDP	6,39	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	8,43	2,90	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 7,63 \\ 1,10 \end{smallmatrix}$
Quotient Leberglukose / G-6-P	92,54	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	114,48	58,48	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 98,45 \\ 36,69 \end{smallmatrix}$
Leberglukose	5822,53	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	3383,35	5096,4	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 3424,0 \\ 2048,2 \end{smallmatrix}$
Quotient Leber- /Blut- glukosekonz.	2,30	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	1,20	2,04	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 1,31 \\ 0,80 \end{smallmatrix}$
Differenz Leber- u. Blut- glukosekonz.	3097,00	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	3110,89	1457,10	$\begin{smallmatrix} + \\ - \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 6366,90 \\ 1185,66 \end{smallmatrix}$

Tabelle 10. Korrelations- und Regressionskoeffizienten der Metaboliten und Glukose, sowie der Quotienten und Differenz, berechnet ohne die Werte derjenigen trächtigen Tiere, bei denen die Leber Glukose aus dem Blut aufnimmt.

Obere Reihe : Halblogarithmisch
Untere Reihe : Nichtlogarithmisch

N = 17 (18 für DAP u. FDP)

	r	a	b	Signifikanz
Pyruvat	- 0,064	8,03	- 0,068	n.s.
	- 0,204	12,78	- 0,100	n.s.
Dihydroxyaceton- phosphat	- 0,651	23,61	- 0,350	< 0,01
	- 0,644	23,24	- 0,256	< 0,01
Fruktose-1,6- Diphosphat	- 0,561	43,14	- 0,549	< 0,05
	- 0,552	42,64	- 0,403	< 0,05
Fruktose-6- Phosphat	- 0,537	89,07	- 4,946	< 0,05
	- 0,510	116,19	- 2,598	< 0,05
Glukose-6- Phosphat	- 0,481	352,38	- 17,87	n.s.
	- 0,496	591,65	- 13,324	< 0,05
Quotient F-6-P / FDP	- 0,430	3,23	- 0,219	n.s.
	- 0,51	2,94	- 0,062	< 0,05
Quotient G-6-P / FDP	- 0,404	8,45	- 0,330	n.s.
	- 0,495	14,96	- 0,319	< 0,05
Quotient Leberglukose / G-6-P	+ 0,416	25,15	+ 0,802	n.s.
	+ 0,202	45,00	+ 1,769	n.s.
Leberglukose	- 0,524	8857	- 181	< 0,05
	- 0,524	9473,96	- 135,832	< 0,05
Quotient Leber-/Blut- glukosekonz.	- 0,496	3,34	- 0,046	< 0,05
	- 0,498	3,53	- 0,046	< 0,05
Differenz Leber- u. Blut- glukosekonz.	- 0,412	6047,6	- 312,0	n.s.
	- 0,590	6873,03	- 140,467	< 0,05

Abbildungen 1 - 10 : Abhängigkeit der stationären Konzentration von Glukose und einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels im Lebergewebe von Ratten, sowie der berechneten Quotienten und der Differenz, vom Alter der Trächtigkeit.

Abb. 1 Glukose im Lebergewebe

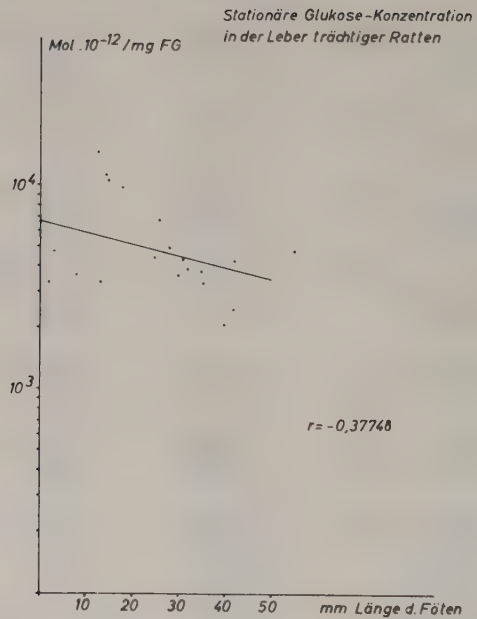


Abb. 2 Glucose-6-Phosphat

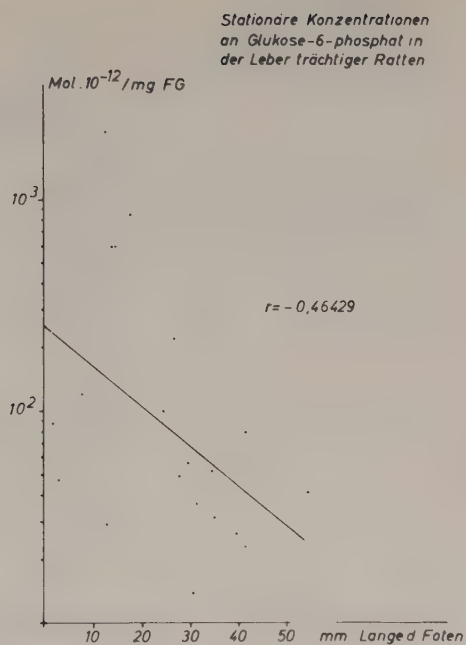


Abb. 3 Fructose-6-Phosphat

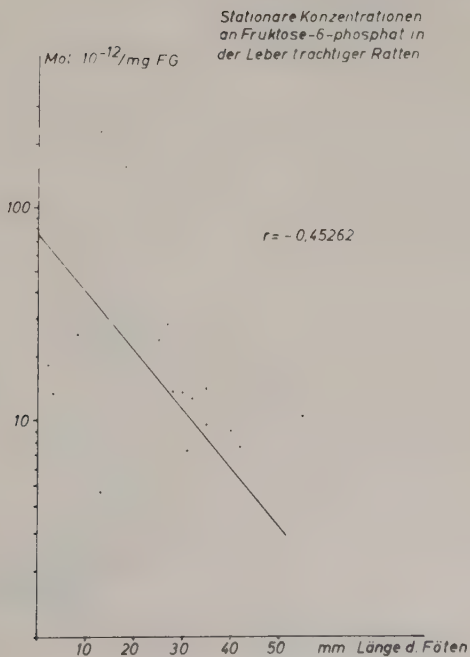


Abb. 4 Fructose-1,6-Diphosphat

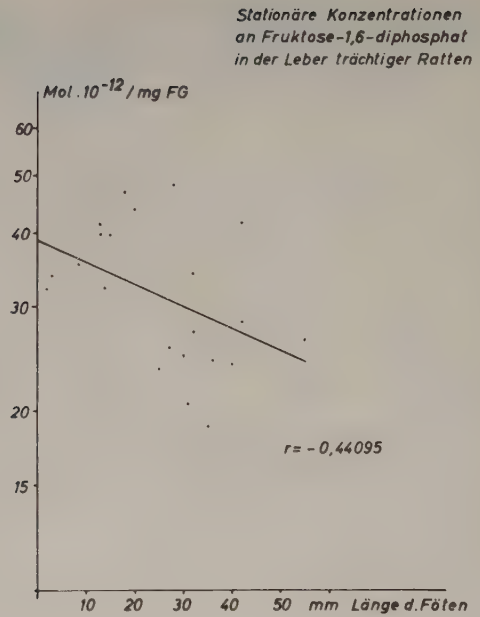


Abb. 5 Dihydroxyacetonphosphat

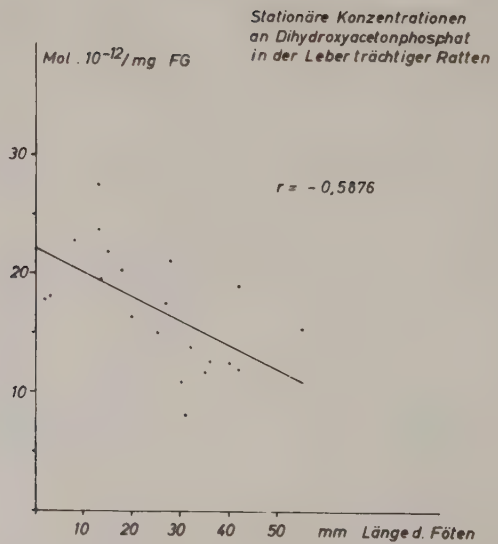


Abb. 6 Quotient
F-6-P / FDP

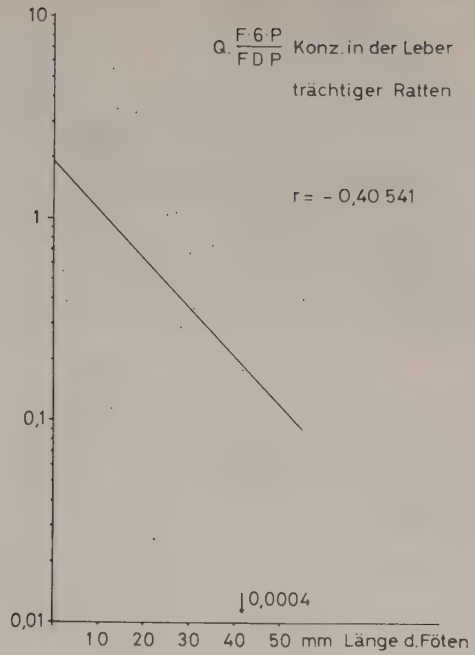


Abb. 7 Quotient
G-6-P / FDP

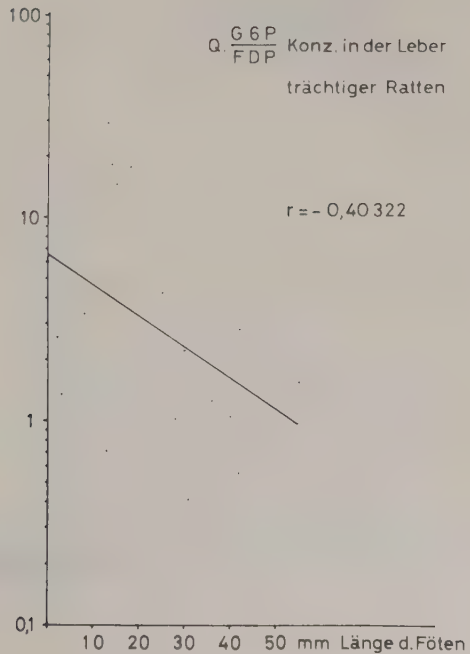


Abb. 8 Quotient Leber-
Glukose / G-6-P

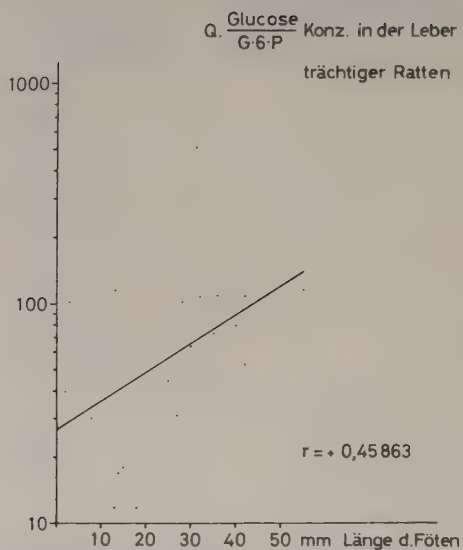


Abb. 9 Quotient Leber- /
Blut- Glukosekonz.

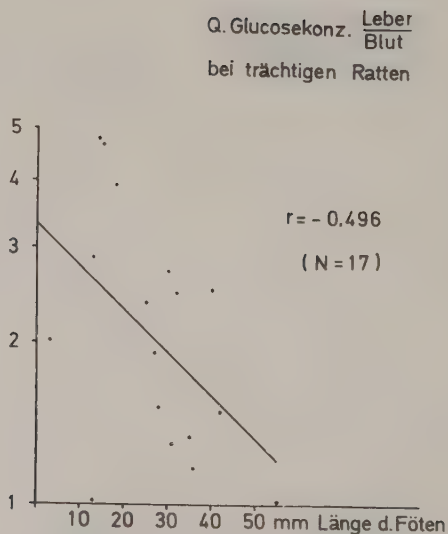
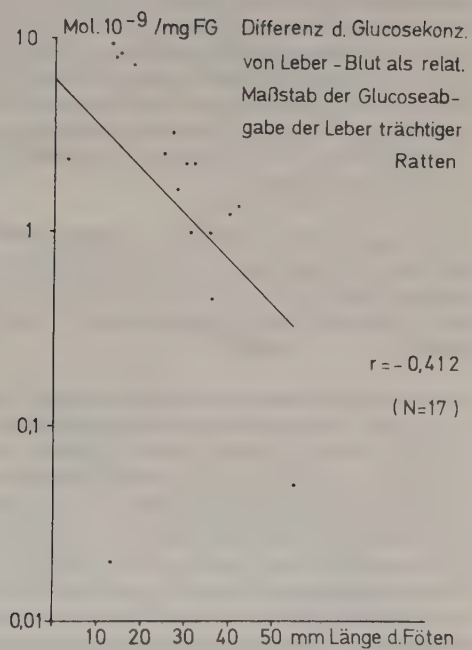


Abb. 10 Differenz Leber- u.
Blut-Glukosekonz.



IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Glukose und ihre phosphorylierte Form, das Glukose-6-Phosphat nehmen eine zentrale Stellung im Stoffwechsel ein. Sie besitzen eine Schlüsselposition an der Verzweigungsstelle verschiedener Stoffwechselwege. Der Hauptabbauweg der Glukose ist die Glykolyse (EMBDEN-MEYERHOF Abbau). Die daneben bestehenden Möglichkeiten für den Glukoseumsatz wie der Pentosephosphatshunt (HORECKER Shunt), die Aldosereduktasereaktion, der Glucuronsäurezyklus und die UDP-1-Glukose sind für die Bereitstellung von Zellbausteinen von wesentlicher Bedeutung, besitzen jedoch prozentual nur einen geringen Anteil (FÖRSTER u. MEHNERT 46) und sollen daher, trotz z.T. homoneller Steuerung dieses Anteils (ONO u. POTTER 102, TEPPERMANN u. TEPPERMANN 150 u. WEBER 161), bei der weiteren Betrachtung vernachlässigt werden.

Alle Organe sind zum Abbau von Glukose befähigt, können aber ihren Energiebedarf auch aus dem Abbau von Aminosäuren und vor allen Dingen aus dem Fettabbau decken. Lediglich das Zentralnervensystem und die Erythrozyten sind zur Erhaltung ihrer Funktionsfähigkeit unbedingt auf die Zufuhr von Glukose angewiesen (KREBS 78 u. SEUBERT 135).

Um die Glukoseversorgung des ZNS sicher zu stellen, muß der Blutzuckerspiegel auch dann auf einer Mindesthöhe konstant gehalten werden, wenn dem Organismus durch die Nahrung keine Glukose zugeführt wird. Längeres Fasten oder eine kohlenhydratfreie Kost ändern an der Höhe des Nüchternblutzuckerspiegels nur wenig (THORN u. Mitarbeiter 152, 153, 154). Da die mittlere Kohlenhydratreserve des Warmblüterorganismus höchstens 1 - 2 Tage ausreicht (THORN u. Mitarbeiter 152, 153), muß spätestens von diesem Zeitpunkt an der tägliche Glukosebedarf durch Gluconeogenese bereit gestellt werden. Die Möglichkeit einer Zuckerneubildung im tierischen Organismus ist seit etwa einem Jahrhundert bekannt (KÜLZ 80, BERNARD 13). Bei vollständiger Nahrungskarenz müssen ungefähr 130 g Glukose pro Tag beim Menschen synthetisiert werden (KREBS 78).

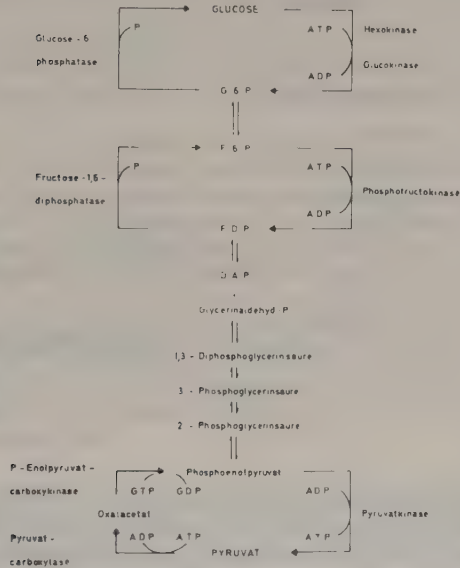
Die lebenswichtige Aufgabe der Zuckerneubildung fällt in erster Linie der Leber zu. Lediglich Leber und Niere sind zur Gluconeogenese befähigt, da praktisch nur diese beiden Organe über die hierzu notwendige Enzymsausstattung verfügen (KREBS 78). Die Steuerung der Gluconeogenese erfolgt in den Nieren wahrscheinlich in gleicher Weise wie in der Leber (NEWSHOLME u. UNDERWOOD 99). Der Anteil der Niere an der Glukoseneubildung ist jedoch unbedeutend (max. 20 %, FÖRSTER u. MEHNERT 46) und soll daher vernachlässigt werden.

Eine einfache Umkehr der Glykolyse ist in vivo nicht möglich; Glukoseab- und aufbau unterscheiden sich in verschiedenen Schritten (Abb. 11). Die durch bestimmte Enzyme katalysierten Reaktionen verlaufen aus thermodynamischen Gründen unter den Stoffwechselbedingungen der lebenden Zelle nur in einer Richtung; die entsprechenden Reaktionen sind unter eben diesen Bedingungen irreversibel. Diese Enzyme werden Schlüsselenzyme genannt.

Für die Glykolyse sind die Glukokinase, die Phosphofruktokonase und die Pyruvatkinase solche Schlüsselenzyme. Die Umkehr der Glykolyse wird durch die

Abb. 11. Aufbau- und Abbau der Glukose

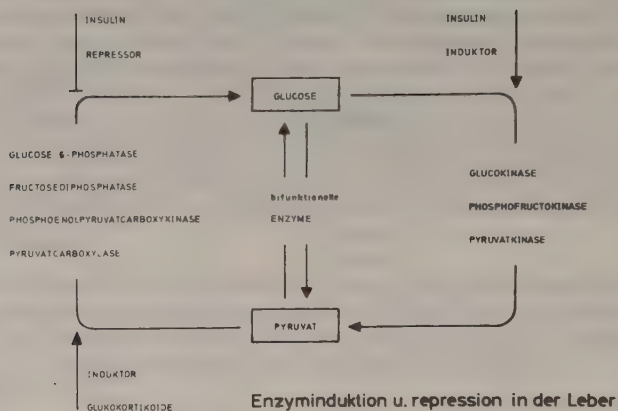
Aufbau und Abbau der Glukose



Schlüsselenzyme der Gluconeogenese ermöglicht, dies sind die Pyruvatcarboxylase, die Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, die Fructose-1,6-diphosphatase und die Glucose-6-phosphatase. Alle übrigen Enzyme sind sogenannte bifunktionelle Enzyme, ihre Gleichgewichtsreaktionen begünstigen keine der beiden Vorgänge. Phosphoenolpyruvat kann bei der Gluconeogenese nur über den Umweg über Oxalacetat aus Pyruvat zurückgebildet werden. Das Malatenzym spielt hierbei nur eine untergeordnete Rolle (FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Untersuchungen von THORN (155) lassen den Schluß zu, daß der glycolytische Glukoseabbau in der Leber nicht die gleiche zentrale Bedeutung besitzt, wie in anderen Organen. Vielmehr scheint die Leber unter normalen Umständen immer Glukose an das Außenmedium abzugeben. Nur bei hohem Blutglukosespiegel kann eine Glukoseaufnahme der Leber festgestellt werden (SOKAL u. Mitarbeiter 140 u. MORTIMORE 94), ohne daß hierbei die Gluconeogenese ganz unterdrückt wird (EXTON u. PARK 37). Ein kleiner Teil von Glukose, der in der Gesamtbilanz nicht erscheint, wird jedoch offensichtlich auch bei normalen Blutzuckerkonzentrationen von der Leber aufgenommen, in Glykogen eingebaut und bis zum Laktat abgebaut (EXTON u. PARK 37). Die Hauptflußrichtung des Stoffwechsels scheint aber die der Gluconeogenese zu sein: "Glukose ist kein Substrat, sondern ein Produkt der Leber" (SCHIMASSEK 131).

Abb. 12. Enzyminduktion- und repression in der Leber



Rätselhaft bleibt ein solcher gleichzeitiger Ablauf von Glycolyse und Gluconeogenese über eine Substratkette deshalb, weil es hierbei an den zweigleisigen Stellen zu einer Kurzschlußreaktion kommen müßte. Über das Ausmaß der energieverzehrenden Kreisbewegung von Substraten an diesen Stellen herrscht noch keine Klarheit (WILLIAMSON 171).

Es bleibt noch die Frage, wie die Gluconeogenese den Bedürfnissen angepaßt wird. Einen idealen Ansatzpunkt für eine Steuerung bieten die Schlüsselenzyme. Folgende Möglichkeiten stehen zur Verfügung (KARLSON 72 u. SEUBERT 135).

1. Induktion oder Repression der Schlüsselenzymsynthese.
2. Aktivierung oder Hemmung der Schlüsselenzyme.

Sämtliche Mechanismen können durch Hormone bzw. Metabolite in Gang gesetzt werden.

Eine hormonelle Steuerung der Schlüsselenzymsynthese kann heute als gesichert angesehen werden. Die Untersuchungen hierüber sind außerordentlich zahlreich, daher seien hier nur Literaturhinweise gegeben (RAY, FORSTER u. LARDY 118, WEBER u. Mitarbeiter 162, 163). Nach einer Hypothese von WEBER bilden die beiden gegensätzlichen Schlüsselenzymsysteme je eine funktionelle genetische Einheit. Die Informationen für ihre Synthese sollen als Strukturgene auf je einem gemeinsamen Operon gespeichert sein. Sie besitzen damit je ein gemeinsames Operatorgen, über das die Synthese aller Schlüsselenzyme gleichzeitig beeinflußt werden können. Insulin soll hierbei über das jeweilige Operatorgen als Induktor für alle glycolytischen und als Repressor für alle gluconeogenetischen Schlüsselenzyme wirken. Die Induktoren für die gluconeogenetischen Enzyme sind die Glucocorticoide (Abb. 12).

Die Ansprechzeit der einzelnen Enzyme ist allerdings recht verschieden (HÜBENER 62), und eine generelle Repressorfunktion des Insulins wird z.T. noch in Frage gestellt (SEUBERT 135). Auch scheint es eine insulinunabhängige Enzyminduktion einzelner glycolytischer Schlüsselenzyme zu geben. Möglicherweise verläuft die Enzyminduktion über die Zwischenschaltung eines noch unbekannten Faktors (TAKEDA 149). Hierbei könnte es sich um das Glukose-6-Phosphat handeln (KRAHL 77).

Da eine Enzyminduktion frühestens nach Stunden (6 Std. SEUBERT 135) wirksam wird, ist ein solcher Mechanismus für die Sofortregulation des Stoffwechsels ungeeignet.

Eine Sofortwirkung der Stoffwechselhormone ist dagegen zweifelsfrei bewiesen. Durch Insulin wird in der Leber eine rasche Umschaltung von katabolen auf anabolen Stoffwechsel bewirkt. Die Gluconeogenese wird unterdrückt und die Glykolyse begünstigt; bei bestehender Hyperglykämie wird dem Pfortaderblut Glucose entzogen (SOKAL u. Mitarbeiter 140, MORTIMORE 94 u. BERINGER u. Mitarbeiter 12), bei Hypoglykämie wird die Glukoseabgabe der Leber gedrosselt (DUNN u. Mitarbeiter 31, DeBODO u. Mitarbeiter 29, MADISON u. Mitarbeiter 89 u. FINE u. WILLIAMS 39). Außerdem wird die Synthese von Eiweiß, Fett und Glykogen gefördert (FÖRSTER u. MEHNERT 46). Der Zeitraum, in dem diese Umschaltung erfolgt, ist so knapp bemessen (wenige Minuten), daß eine Enzyminduktion als Mechanismus ausgeschlossen werden kann.

Antagonistisch zum Insulin wirkt das Glucagon. Durch Glucagon kommt es zu einer unmittelbaren Glukoseausschüttung aus der Leber (SCHIMASSEK und MITZKAT 130). Einmal wird über zyklisches $3',5'$ -AMP die Phosphorylasekinase aktiviert und Glykogen zu Glukose abgebaut (SUTHERLAND u. ROBINSON 147). Zum anderen fördert Glucagon auch den Proteinabbau in der Leber (MILLER 93) und die Gluconeogenese (SCHIMASSEK u. MITZKAT 130).

Die in jeder Hinsicht antagonistische Wirkung von Insulin und Glucagon in der Leber sind auch deshalb bemerkenswert, weil die Leber aufgrund der anatomischen Verhältnisse das erste Erfolgsorgan dieser Hormone ist. Die Leber nimmt hierbei 50 % des sezernierten Insulins auf (MADISON u. UNGER 88). Die regulierende Größe für beide Hormone ist der Blutzuckerspiegel und für Insulin auch der Insulinspiegel selbst (FRERICHS, REICH u. CREUTZFELD 40). Nach Kohlenhydratgaben steigt der Insulinspiegel im Blut an und der Glucagonspiegel fällt ab (MÜLLER u. Mitarb. 95). Im Hungerzustand wird umgekehrt die Insulinsekretion eingeschränkt (MALAISSE u. Mitarb. 90), und vermehrt Glucagon ausgeschüttet (UNGER u. EISENTRAUT 158).

Glucagon besitzt demnach nicht nur eine Notfallfunktion, sondern ist für die Glucosehomöostase erforderlich. Die Glucagonwirkung auf die Gluconeogenese erfolgt möglicherweise über eine Glucocorticoidzwischenschaltung (FRIEDMANN u. Mitarb. 44 u. EISENSTEIN u. STRACK 33).

Die Katecholamine wirken ähnlich auf die Gluconeogenese und den Glykogenabbau wie das Glucagon, eine katabole Wirkung auf das Leberprotein ist aber nicht nachweisbar (MILLER 93).

Die Corticosteroide, im Hunger vermehrt ausgeschüttet, fördern ebenfalls die Gluconeogenese (SEUBERT 135). Der Wirkungsmechanismus scheint nicht nur, wie vorhin beschrieben, auf Enzyminduktion zu beruhen, sondern setzt auch unabhängig davon nach 6 Std. Latenzzeit ein (RAY u. Mitarb. 118). Cortisol wirkt nicht katabol auf das Leberprotein (MILLER 93), erhöht aber den Aminosäureplasmaspiegel (SEUBERT 135). Auf den Glykogenumsatz wirkt Cortisol möglicherweise synergistisch mit Insulin (FRIEDMANN u. Mitarb. 43).

Tabelle 11. Inhibitoren und Aktivatoren einiger Schlüsselenzyme.

Inhibitoren:

FFS
Acetyl-CoA
Phosphoenolpyruvat

FFS
ATP
Citrat
NADH

Glucokinase

Phosphofruktokinase

ADP
AMP
F-6-P
anorganisches Phosphat

Aktivatoren:

Inhibitoren:

Glucosephosphat

F-6-P
AMP
ADP

Glucose-6-Phosphatase

Fruktosediphosphatase

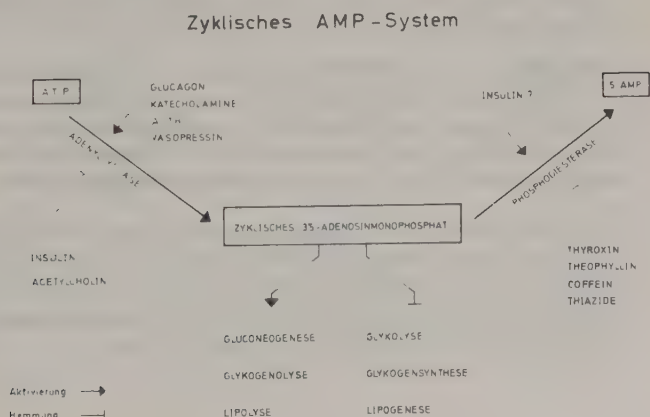
Citrat

Aktivatoren:

Welche Rolle bei der Sofortregulation die Aktivatoren und Inhibitoren der Schlüsselenzyme spielen, für einige Enzyme in Tab. 11 zusammengefaßt (nach FÖRSTER u. MEHNERT 46), ist zur Zeit noch unklar. Freie Fettsäuren und Acetyl-CoA sollen hemmend auf alle glycolytischen Schlüsselenzyme und auf die Dehydrogenasen des Pentosephosphatzyklus wirken (WEBER 164, LEA u. WEBER 83). Besonders Bedenken käme ihnen damit bei der Gluconeogenese zu, indem sie hier die energieverzehrende Kreisbewegung von Substraten unterdrücken könnten. Eine ausreichende Wirkung der FFS in physiologischen Konzentrationen wird aber z.T. noch bestritten (SEUBERT 135). Einer Citratsteuerung dürfte keine wesentliche Bedeutung zukommen (WILLIAMSON 171 u. SEUBERT 135). Eine gewisse regulierende Funktion scheint dagegen das Acetyl-CoA zu besitzen; zumindest beschleunigt Acetyl-CoA die Bildung von Oxalacetat durch Aktivierung der Pyruvatcarboxylase (HENNING u. SEUBERT 57) und vielleicht die Gluconeogenese insgesamt (KREBS u. Mitarb. 79 u. MENAHAN u. Mitarb. 92). Letzteres kann aber noch nicht als bewiesen angesehen werden (EXTON u. PARK 37). Alle übrigen Aktivatoren und Inhibitoren wirken wahrscheinlich aufgrund von Allosterieeffekten (STADTMAN 145).

Wie EXTON u. PARK (36) nachweisen konnten, fördert zyklisches 3',5'-AMP qualitativ in gleicher Weise die Gluconeogenese wie Glucagon und Adrenalin. Es erscheint aufgrund dieser Untersuchung durchaus wahrscheinlich, daß alle gluconeogenetisch wirksamen Hormone über zyklisches 3',5'-AMP wirksam werden. Die Adenylzyklasereaktion, als Relaismechanismus zwischengeschaltet, könnte auch zufriedenstellend erklären, warum verschiedene Hormone auf ein und dasselbe Organ gleichartig oder entgegengesetzt einwirken können (z.B. auf den Glycogenabbau). Das vereinfachte hypothetische Modell einer solchen Stoffwechselregulation, zu dem z.T. noch widersprüchliche Einzelheiten vorliegen, zeigt Abb. 13. (WESTERMANN 166, LARNER 82, SUTHERLAND u. ROBINSON 147, nach FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Abb. 13. Zyklisches AMP-System



Falls die Schlüsselenzyme einen idealen Ansatzpunkt für die Steuerung der Gluconeogenese bieten, so muß dies auch uneingeschränkt für die hormonelle Sofortregulation zutreffen. Der Beweis hierfür konnte an Hand des metabolischen Status erbracht werden.

Im Muskelgewebe wurde mehrfach unter Umständen, die mit einer vermehrten Gluconeogenese einhergehen (Hunger, Diabetes mellitus), ein charakteristischer Anstieg der Hexosephosphatspiegel und ein relativer Abfall des FDP Spiegels beobachtet und beschrieben. Spiegelveränderungen dieser Art wurden für den Muskelstoffwechsel mit einer Drosselung der Glykolyse auf der Stufe F-6-P / FDP durch Hemmung der Phosphofruktokinase erklärt (NEWSHOLME u. RANDLE 97 und RANDLE u. MORGAN 113).

Da die Muskelzelle nicht wie die Leber über Fruktosediphosphatase verfügt (NEWSHOLME u. RANDLE 98), lassen sich die Verhältnisse des Muskelgewebes nicht ohne weiteres auf die in der Leber übertragen. Ein ähnlicher Mechanismus für die Leber konnte aber vermutet werden (BÜCHER 17, RITTER u. Mitarb. 120 u. NEWSHOLME u. UNDERWOOD 99).

EXTON u. PARK (36) und SCHIMASSEK (131) untersuchten die Metabolitspiegeländerungen in der perfundierten Rattenleber unter dem Einfluß verschiedener Stoffwechselhormone. Die in vitro gefundenen Werte sind innerhalb eines bestimmten Zeitraumes durchaus mit denen in vivo zu vergleichen (SCHIMASSEK 129).

Die Vermutung, der Angriffspunkt der Hormonsofortsteuerung liege zwischen F-6-P und FDP, konnte durch die Versuche voll bestätigt werden. Die Spiegel von F-6-P und FDP verhalten sich unter dem Einfluß wirksamer Hormone reziprok. Am besten läßt sich dieses Verhalten an Hand der Quotienten F-6-P / FDP und G-6-P / FDP demonstrieren. F-6-P ist durch G-6-P austauschbar, weil die Spiegel von G-6-P und F-6-P durch die Hexoisomerase (= bifunktionelles Enzym) stets in einem Gleichgewicht von etwa 5 : 1 gehalten werden. Die Ergebnisse der Untersuchung von SCHIMASSEK werden in Tab. 12 zusammengefaßt wiedergegeben und den Ergebnissen dieser Arbeit gegenüber gestellt. Folgendes ist hieraus zu ersehen:

Der Quotient G-6-P / FDP beträgt in vivo 17, in der perfundierten Leber dagegen nur 4,5; ein Hinweis dafür, daß hier hormonell steuernde Faktoren fehlen. Substitution von Glucagon in physiologischen Konzentrationen gleicht die Spiegel von G-6-P und FDP sofort denen in vivo wieder an. Auf die Schlußfolgerung, die hieraus zu ziehen ist, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Infusion von Laktat führt zu einem generellen Anstieg der Substrate, der Quotient G-6-P / FDP bleibt unverändert. Wird zum Laktat zusätzlich Glucagon infundiert, kommt es zu einer extremen Erhöhung des Spiegels von G-6-P und einer reziproken Verminderung des Spiegels von FDP. Als Zeichen der gesteigerten Gluconeogenese nimmt der Quotient G-6-P / FDP den Wert 100 an.

Tabelle 12. Metabolitkonzentrationen in der Leber unter Hormoneinfluß
(nach SCHIMASSEK 131).

	in vivo	in vitro	Laktat (500 Mol/h)
G-6-P	370	130	327
F-6-P	74	26	65
FDP	22	31	90
Q. F-6-P / FDP	3,4	0,84	0,72
Q. G-6-P / FDP	17	4,5	3,6

	Glucagon (3 Mol/h)	Laktat + Glucagon	<u>Normaltiere</u>
G-6-P	390	1000	325
F-6-P	78	197	52
FDP	19	9	42
Q. F-6-P / FDP	4,1	22	1,2
Q. G-6-P / FDP	21	110	7,0

	Insulin (3 IE/h)	Laktat + Insulin	<u>Trächtige Tiere</u>
G-6-P	160	146	83
F-6-P	30	30	15
FDP	60	36	31
Q. F-6-P / FDP	0,5	0,84	0,5
Q. G-6-P / FDP	2,7	4,0	2,7

Als Antagonist zum Glukagon gilt das Insulin, und dieser Antagonismus läßt sich auch an der Schaltstelle zwischen F-6-P bzw. G-6-P und FDP beweisen. Es kommt jetzt zu einem Anstieg von FDP und der Quotient $G-6-P / FDP$ beträgt unter Insulineinfluß nur 2,7. Bei gleichzeitiger Infusion von Insulin und Laktat steigt im Gegensatz zur reinen Laktatinfusion der Gehalt an G-6-P nicht an.

Aus den Untersuchungen von EXTON u. PARK (36) geht weiterhin hervor, daß sich Glucagon, Adrenalin und zyklisches $3', 5'$ -AMP qualitativ völlig gleichartig verhalten. Ein Anstieg der Hexosephosphate konnte im übrigen auch unter der Wirkung von Cortisol beobachtet werden, wenn auch erst nach einer Latenzzeit von 6 Stunden (SEUBERT 135).

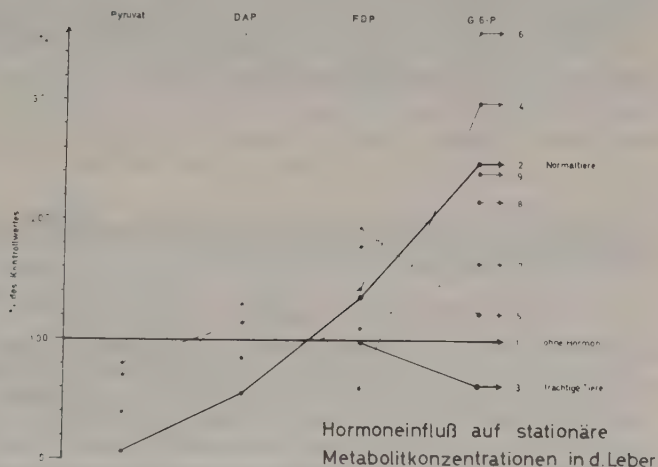
Die Schlußfolgerung, die man hieraus ziehen kann, ist diese: Unter dem Einfluß gluconeogenetisch wirksamer Hormone kommt es zu einer Beschleunigung des Umsatzes von FDP zu F-6-P, während unter Insulineinfluß dieser Umsatz gedrosselt wird. Als qualitativer und auch quantitativer Maßstab für den Umsatz und für die Hormonwirkung können die Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ angesehen werden.

EXTON u. PARK (36) überprüften bei ihren Versuchen zusätzlich die Spiegel aller anderen Metaboliten des EMBDEN - MEYERHOF Weges und konnten dabei noch folgendes feststellen: zwischen Pyruvat und Phosphoenolpyruvat befindet sich noch eine zweite Schaltstelle der Hormonwirkung. Bei verstärkter Gluconeogenese kommt es zu einem relativ sehr starken Abfall des Pyruvatspiegels mit einem relativen Anstieg von Phosphoenolpyruvat, ähnlich wie es an der Schaltstufe zwischen FDP und F-6-P nachgewiesen werden konnte. Der Umsatz von G-6-P zu Glukose bleibt dagegen unbeeinflußt. Die Spiegel von FDP und DAP verhalten sich ähnlich, nur nimmt, im Widerspruch zu den Ergebnissen von SCHIMASSEK (131), die FDP Konzentration etwas zu, während die von DAP nur geringfügig größer wird oder sogar abnimmt. Möglicherweise ist diese Erscheinung in einem nicht streng bifunktionellen Verhalten der Fruktose - 1, 6-Diphosphat-aldolase (Abb. 14 Kurve 6 + 7) begründet.

Da an den Schaltstellen jeweils zwei Schlüsselenzyme sind, bleibt die Frage offen, an welchen dieser beiden die Hormonwirkung ansetzt. EISENSTEIN u. STRACK (33) fanden unter Glucagoneinfluß zwar die Gluconeogenese vermehrt, die Aktivitäten der gluconeogenetischen Schlüsselenzyme jedoch völlig unbeeinflußt. Möglicherweise sind entweder auch in der Leber nur die glykolytischen Schlüsselenzyme betroffen, oder die Aktivitätssteigerung der gluconeogenetischen Schlüsselenzyme läßt sich mit herkömmlichen Methoden nicht erfassen.

Eine endgültige Beantwortung der Frage, wie und an welchen Enzymen die Hormonwirkung angreift, ist z.Zt. noch nicht möglich und ist auch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Abb. 14. Hormoneinfluß auf stationäre Metabolitkonzentrationen in der Leber.



Erläuterung :

Kurve 1 : Kontrollwerte ohne Hormoneinfluß; die Bezugswerte für die eigenen Ergebnisse wurden von SCHIMASSEK (131) und HOHORST u. Mitarb. (58) übernommen und sind daher nur angenähert zutreffend.

Kurve 2 : Normaltiere

Kurve 3 : Trächtige Tiere

Kurve 4 : Glucagon, in vitro, SCHIMASSEK (131)

Kurve 5 : Insulin, in vitro, SCHIMASSEK (131)

Kurve 6 : Glucagon, in vitro, EXTON u. PARK (36)

Kurve 7 : Adrenalin, in vitro, Hungerzustand, EXTON u. PARK (36)

Kurve 8 : Glucagon, in vivo, WILLIAMSON (171)

Kurve 9 : Cortisol, in vivo, SEUBERT (135)

Fallzahl und Hormonkonzentrationen werden nur vereinzelt und nicht einheitlich angegeben; weitere Einzelheiten sind den Originalarbeiten zu entnehmen.

Welche Bedeutung haben nun die kurz im Grundriss dargelegten Erkenntnisse für die Auswertung der bei dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse?

Alle untersuchten Tiere waren vorher einer zeitlich festgelegten Hungerperiode von 12 Stunden Dauer ausgesetzt. Zur Konstanzhaltung des Blutzuckerspiegels mußte in der Leber eine den Bedürfnissen angepaßte verstärkte Gluconeogenese stattgefunden haben. Diese mußte sich bei den normalen und trächtigen Tieren am metabolischen Status der Leber nachweisen lassen und sowohl qualitativ wie auch quantitativ zwischen beiden Gruppen vergleichen lassen.

1) Normaltiere :

Der metabolische Status der Leber bei den Normaltieren läßt typische Zeichen einer verstärkten Gluconeogenese erkennen:

Der Pyruvat Spiegel ist sehr stark gegenüber der Norm abgefallen. Nach den Versuchen von EXTON u. PARK (36) spricht allein diese Tatsache für eine erheblich beschleunigte Gluconeogenese. Ein ähnlich starkes Absinken des Pyruvat Spiegels konnte bereits in vivo unter der Wirkung von Glucagon nachgewiesen werden (WILLIAMSON 171) (Abb. 14 Kurve 8). Eine Abnahme der stationären Pyruvatkonzentration fanden auch THIELMANN u. Mitarb. (151) beim Alloxan-diabetes und im Hungerzustand; beides Zustände, die mit einer vermehrten Gluconeogenese einhergehen (FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Während unter Normalbedingungen der Spiegel von DAP immer über dem von FDP liegt (HOHORST, KREUTZ u. BÜCHER 58), ist es bei den hungernden Normaltieren zu einer Umkehrung der Verhältnisse gekommen. Auch dies läßt sich nach den Versuchen von EXTON u. PARK (36) und WILLIAMSON (171) als Zeichen einer vermehrten Gluconeogenese verwerten (Abb. 14 Kurve 6,7,8). Ein Konzentrationsabfall des FDP, des DAP und des Pyruvats im Hungerzustand und beim Alloxandibetes wird in der Literatur noch mehrfach beschrieben (LAMPRECHT 81 und BÜCHER 17).

Die entscheidenden Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ als Maßstab der Gluconeogeneserate und auch der Hormonwirkung liegen mit einem Wert von 1,23 und 7,0 über den in vitro ohne Hormoneinfluß gefundenen. Trotzdem erscheinen sie relativ klein, und dies bedarf noch einer besonderen Erläuterung. Der größeren Genauigkeit wegen wurden die Quotienten nicht aus den Mittelwerten gebildet, sondern einzeln für jedes Tier berechnet und hieraus die Mittelwerte mit Standardabweichung für jeden Quotienten ermittelt.

Der Blutzuckerspiegel der Normaltiere muß für diese vergleichende Betrachtung als Normwert angesehen werden.

2) Trächtige Tiere:

a) Die Mittelwerte der Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$, aus den Einzelwerten berechnet, weisen bei der Gruppe der trächtigen Tiere nur einen Wert von 0,49 und 2,7 auf. Dies bedeutet gegenüber der Gruppe der Normaltiere eine Abnahme von etwas über 60 % für beide Quotienten. Die Differenzen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben auf Signifikanz geprüft (Tab. 7).

Die Exaktheit der Übereinstimmung beider Quotienten ist gleichzeitig ein Beweis für das streng bifunktionelle Verhalten der Hexoisomerase. Die Werte für beide Quotienten in der Gruppe der trächtigen Tiere stimmen genau mit denen überein, die SCHIMASSEK unter dem Einfluß von Insulin fand (Tab. 12).

Es interessiert weiterhin, ob die Quotienten im Laufe der Gravidität konstant bleiben, oder ob eine Beziehung zwischen Alter der Trächtigkeit und Abnahme der Quotienten besteht. Die Korrelationskoeffizienten für beide Quotienten stimmen in ihrer Größe ebenfalls überein ($r = 0,405$ u. $- 0,403$).

Nach der Regressionsrechnung nimmt der Quotient $G-6-P / FDP$ von einem fast normalen Wert von 6,5 zu Beginn der Gravidität kontinuierlich ab, um am Ende den Wert 1,0 zu unterschreiten. (Tab. 8 u. Abb. 7). Hieraus muß folgende Schlußfolgerung gezogen werden:

Während der Gravidität kommt es bei normalem Ausgangswert zu einer zunehmenden Drosselung der Gluconeogenese, für die nach den Untersuchungen von SCHIMASSEK ein ebenso zunehmend verstärkter Insulineinfluß verantwortlich gemacht werden muß.

Die Beziehung der Gluconeogeneserate zur Blutzuckerkonzentration, die sich bei der Gruppe der trächtigen Tiere emiedrigt findet, muß noch näher untersucht werden.

b) Die stationären Konzentrationen aller untersuchten Metabolite sind (außer Pyruvat) gegenüber denen der Normaltiere signifikant vermindert. Der Abfall gegenüber den von SCHIMASSEK angegebenen Werten für die Metabolitkonzentrationen unter Insulineinfluß, bei vergleichbarer Größe der Quotienten, beträgt für die Mittelwerte exakt 50 % für $G-6-P$, $F-6-P$ und FDP (Tab. 12).

Eine Erklärung für diese Erscheinung kann erst an späterer Stelle gegeben werden.

Zunächst gilt es zu klären, warum bei den Normaltieren die Werte für die Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ relativ niedrig liegen. Hierzu muß bedacht werden, daß der Abbau von Glykogen im Intermediärstoffwechsel über $G-6-P$ als Metaboliten läuft. Die Versuche von EXTON u. PARK und SCHIMASSEK wurden mit Lebern von Tieren ausgeführt, die ad libitum gefüttert, und bei denen die Glykogenvorräte voll aufgefüllt waren. Der Anteil der Glukose und damit auch der an $G-6-P$, der unter diesen Bedingungen aus der Glykogenolyse stammt, wird von den beiden Autoren im Mittel mit 50 % (30 - 60 %) angegeben. Bereits nach zwölfstündigen Hungern ist aber die Glykogenkonzentration in der Leber von max. 10 % auf weniger als 1 % abgesunken (FÖRSTER u. MEHNERT 46). Entsprechend muß sich auch der Anteil an $G-6-P$ und der Wert der Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ verkleinern.

Bei Hungertieren fanden EXTON u. PARK (36) dementsprechend wesentlich niedrigere $G-6-P$ Spiegel als bei gefütterten Tieren (Abb. 14 Kurve 7).

Weil nach vorheriger Rechnung der Anteil der Glycogenolyse bei der Bereitstellung von Glukose nach 12 Stunden Hungerzeit nur noch etwa 5 % beträgt, soll fortan nur noch die Gluconeogenese besprochen werden.

Eine weitere Möglichkeit, die zu erniedrigten $G-6-P$ Spiegeln führen kann, ist eine Störung des Fließgleichgewichtes zwischen $G-6-P$ und Glukose. Einen verstärkten Umsatz von $G-6-P$ zu Glukose konnten EXTON u. PARK (36) ebenfalls bei Hungertieren beobachten. Erklärbar wäre dies durch Enzyminduktion der Glucose-6-Phosphatase.

Nach 12 Stunden Fastenzeit müßte sich bei den Normaltieren bereits eine Induktion aller gluconeogenetischen Schlüsselenzyme bemerkbar machen. Umgekehrt müßte bei den trächtigen Tieren infolge des Hyperinsulinismus eine vorangegangene Induktion aller glykolytischen und eine gleichzeitige Repression, bzw. mangelnde Induktion, aller glukoneogenetischen Schlüsselenzyme stattgefunden haben.

BAUMANN u. RATHGEN (116) fanden dementsprechend nach 12-stündigen Hungern in der Leber trächtiger Ratten eine Zunahme der Pyruvatkinaseaktivität um 22 % und eine Abnahme von 40 % in der Aktivität der Glucose-6-Phosphatase gegenüber nichtträchtigen Ratten. BURT (20) ermittelte nach 24 Stunden Fastenzeit ebenfalls bei Ratten eine Abnahme von 24 % in der Glucose-6-Phosphataseaktivität. Auch beim Menschen konnte bereits an einem kleinen Kollektiv eine solche Differenz von 32 % am Ende der Schwangerschaft nachgewiesen werden (RATHGEN 116).

Für die Differenzen in der Glucose-6-Phosphataseaktivität ist dabei in erster Linie eine Enzymrepression in der Gravidität durch Insulin verantwortlich zu machen, weil die Aktivitätssteigerung der Glucose-6-Phosphatase durch Enzyminduktion nur sehr langsam erfolgt; das Maximum von 100 % wird erst nach 6 Tagen erreicht (HÜBENER 62). Aus diesem Grunde besteht für die Größe der Differenz eine stärkere Abhängigkeit vom Alter der Gravidität als von der Länge der Fastenzeit.

Die nachgewiesene Differenz in der Aktivität der Glucose-6-Phosphatase läßt einen erheblichen Unterschied im Umsatz von G-6-P zu Glucose zwischen Normaltieren und trächtigen Tieren erwarten. Dieser müßte sich am Quotienten Leberglycose/G-6-P nachweisen lassen.

Hierbei ergibt sich aber eine Schwierigkeit: Während die Absoluthöhe der Metabolitspiegel nicht mit der Umsatzgeschwindigkeit der Metabolite korrelieren muß, besteht für die Freisetzungsrates von Glucose in der Leberzelle und der Glucosekonzentration in der Leber eine Proportionalität (siehe Seite 51).

Es muß für die Beurteilung des Quotienten also die Tatsache berücksichtigt werden, daß die stationäre Metabolitkonzentration bei den trächtigen Tieren im Gesamtmittel um 50 % herabgesetzt ist.

Die Erniedrigung der stationären G-6-P Konzentration um 50 % bei den trächtigen Tieren beeinflußt den Umsatz von G-6-P zu Glucose nicht und muß daher extrapoliert werden. Der Quotient Leberglycose/G-6-P nimmt nach der Mittelwertrechnung bei den trächtigen Tieren gegenüber den Normaltieren um fast das Doppelte (90 %) an Größe zu. Dies würde bedeuten, daß kein deutlich meßbarer Unterschied im Umsatz von G-6-P zwischen beiden Vergleichsgruppen bestehen würde.

Auch nimmt nach der Korrelationsrechnung der Quotient im Laufe der Gravidität in gleichem Maße zu ($r = +0,459$), wie die stationäre Konzentration von G-6-P abnimmt ($r = -0,464$). Der Umsatz von G-6-P bleibt also im Laufe der Trächtigkeit konstant.

Dieses Ergebnis mag zunächst überraschen, weil der im Laufe der Trächtigkeit zunehmende Hyperinsulinismus und die damit verbundene Repression der Glucose-6-Phosphatase einen proportional dazu abnehmenden Umsatz vermuten läßt. Bedenkt man allerdings, daß die Glucose-6-Phosphatase in ihrer Aktivität durch G-6-P gehemmt wird (Tab. 11), so muß es durch das zunehmende Absinken des G-6-P Spiegels im Laufe der Trächtigkeit zu einer Aktivitätssteigerung der Glucose-6-Phosphatase kommen, welche die Enzymrepression offensichtlich gerade kompensiert, und die durch Aktivitätsmessung nicht erfassbar ist. Bedingung hierfür wäre allerdings, daß die Abnahme der stationären G-6-P Konzentration proportional zur Insulinwirkung erfolgt. Ein solches Verhalten wird noch nachgewiesen werden.

Die Konstanz des Umsatzes von G-6-P zu Glucose schafft eine wichtige Voraussetzung, um die Quotienten F-6-P / FDP und G-6-P / FDP bei normalen und trächtigen Tieren quantitativ vergleichen zu können.

Endprodukt der Gluconeogenese ist die Glucose. Durch die Anwesenheit von Glucose-6-Phosphatase wird die Glucose in der Leberzelle selbst aus G-6-P freigesetzt und ist hier einer direkten Messung zugänglich.

Die Glucose verläßt die Leberzelle durch Diffusion; die Leberzellmembran ist hierbei frei permeabel für Glucose (GOETZE 48, FÖRSTER u. MEHNERT 46). Der Transport durch die Zellmembran ist also nicht hormonabhängig und die Membraneigenschaften sind somit bei trächtigen und normalen Tieren gleich.

Die Leberzellmembran stellt ein Hindernis dar und deshalb staut sich die Glucose in der Leberzelle an; die Konzentration von Glucose ist in der Leberzelle höher als im Blut (THORN u. Mitarb. 152 u. SCHIMASSEK 129). Gleichzeitig ist dieses Konzentrationsgefälle ein Beweis dafür, daß die Leber Glucose ans Blut abgibt und nicht aufnimmt. Sowohl bei den normalen als auch bei den trächtigen Tieren liegt ein solches Konzentrationsgefälle vor, in beiden Fällen wird also Glucose ans Blut abgegeben.

Die Glucosekonzentration in der Leberzelle stellt einen Maßstab für die Gluconeogeneserate dar, sofern zwei Vorbedingungen erfüllt sind.

Einmal darf sich die Durchblutung der Leber bei Normaltieren und trächtigen Tieren nicht unterscheiden, da z.B. eine erhöhte Durchblutung der Leber die Abdiffusion der Glucose erleichtern würde. Die Durchblutung der Leber scheint in der Gravidität nicht verändert zu sein (MUNNELL u. TAYLER 96).

Zum anderen muß die Leber die einzige Glukosequelle im Organismus sein, weil sonst umgekehrt die Abdiffusion der Glukose erschwert würde. Als Folge davon würde sich Glukose zusätzlich aufstauen und dies könnte sich möglicherweise auch auf die rückwärtige Glykolysekette auswirken. Eine Verfälschung würde auch dann eintreten, wenn beiden Vergleichsgruppen konstant die gleiche Glucosemenge aus einer extrahepatischen Quelle zugeführt würde, weil der prozentuale Anteil bei der Gruppe der trächtigen Tiere dann größer ausfallen würde.

Die Halbwertszeit der Glucose im Blut beträgt bei der Ratte nur 50 Minuten (FELLER u. Mitarb. 38). Folglich müßte der Blutzuckerspiegel bei den trächtigen Tieren proportional zur berechneten Drosselung der Gluconeogenese abfallen. Dies ist jedoch sowohl nach dem Mittelwertvergleich als auch nach der Korrelationsrechnung nicht der Fall.

Als logische Erklärung muß eine Glucosezufuhr unabhängig von der Gluconeogenese angenommen werden. Als mögliche Quelle hierfür kommt der Intestinaltrakt in Betracht; nach dem Nahrungsentzug wird die Glucoseresorption nicht schlagartig aufhören, sondern solange anhalten, bis alle im Darm vorhandenen Vorräte aufgebraucht sind.

Es muß festgehalten werden, daß durch die nach 12 Stunden Hungern noch stattfindende Glucoseresorption der Mittelwert der Glucosekonzentration in der Leber ganz besonders bei den trächtigen Tieren überhöht wird. Daher findet sich hier zwischen normalen und trächtigen Tieren auch nur eine Differenz von 50 % gegenüber den 60 %, die für die Drosselung der Gluconeogenese berechnet wurden.

Die extrahepatische Glukosequelle läßt sich noch auf eine andere Weise erfassen. Falls die Leber die einzige Glukosequelle im Organismus und der Diffusionskoeffizient der Leberzellmembran für Glukose konstant sein sollte, so müßte der Quotient Leberglukose / Blutglukose auch bei herabgesetzter Glukoneogeneserate unverändert bleiben.

Der Wert dieses Quotienten nimmt aber sowohl nach dem Mittelwertvergleich (Tabelle 7), als auch nach der Regressionsrechnung (Tabelle 8) bei den trächtigen Tieren gegenüber den Normaltieren ab. Dies könnte einmal durch eine Veränderung des Diffusionskoeffizienten bedingt sein, wofür keine Hinweise vorliegen, oder aber auf eine extrahepatische Glukosequelle hindeuten. Im letzteren Falle ist die Abnahme des Quotienten einmal von demjenigen Glukoseanteil im Blut, der nicht von der Leber durch Glukoneogenese bereitgestellt wird, und auch von der Drosselung der Glukoneogeneserate selbst abhängig. Falls der aus dem Darm resorbierte Glukoseanteil im Laufe der Gravidität konstant bleibt, so besteht die gleiche Korrelation in Bezug auf die Trächtigkeitsdauer für die Abnahme dieses Quotienten wie auch für die Abnahme der Glukoneogeneserate.

Bemerkenswerterweise liegt bei drei trächtigen Tieren der Wert für diesen Quotienten unter 1, was einer höheren Glukosekonzentration im Blut als in der Leberzelle entspricht. In diesen Fällen ist die Glukosebildung in der Leber so gering, daß in Umkehrung der normalen Verhältnisse Glukose aus dem Blut von der Leber aufgenommen wird.

Durch das Vorhandensein einer extrahepatischen Glukosequelle kann die Glukosekonzentration in der Leberzelle in quantitativer Hinsicht nur bedingt die Aussagen der Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ ergänzen. Um die Gesamtaussage dennoch überprüfen und verlässlicher machen zu können, wäre es wünschenswert, die Glukoseabgabe der Leber ans Blut exakt zu berechnen. Die Diffusionsgesetze lassen dies vergleichsweise zu.

Nach dem 1. FICK'schen Gesetz ist die Stoffmenge, die pro Zeiteinheit durch die Flächeneinheit infolge Diffusion hindurchtritt, dem Konzentrationsgefälle an dieser Fläche proportional. Auch hier muß als Vorbedingung der Diffusionskoeffizient in beiden Vergleichsgruppen gleich groß sein, um einen genauen Vergleichswert zu erhalten.

Das Konzentrationsgefälle für die Glukose an der Leberzellmembran wird durch die Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration angegeben. Auf diese Weise erhält man einen absoluten Wert des Konzentrationsgefälles, während der Quotient Leberglukose- / Blutglukosekonzentration nur einen relativen Wert dieser Größe angibt.

Die Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration wurde für jedes Tier berechnet und davon die Mittelwerte für beide Vergleichsgruppen gebildet. Nicht ohne Bedeutung hierfür ist allerdings die Tatsache, daß bei drei trächtigen Tieren eine Glukoseaufnahme der Leber stattfindet, und hierbei diese Differenzen einen

negativen Wert annehmen. Weil der Logarithmus der geometrischen Mittel gleich dem arithmetischen Mittel der Logarithmen der Einzelwerte ist, müssen für die Berechnung der geometrischen Mittel hier also Logarithmen mit negativem Vorzeichen verwendet werden. Hierdurch wird aber der Mittelwert unverhältnismäßig klein (Tabelle 7), und aus diesem Grunde ist das geometrische Mittel der Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration bei den trächtigen Tieren für diese Betrachtung nicht verwertbar. Gleiches gilt auch für die logarithmisch berechneten Korrelations- und Regressionskoeffizienten, und diese Werte wurden ebenfalls in Klammern gesetzt (Tabelle 8).

Werden wegen dieser Schwierigkeit einmal ausnahmsweise die arithmetischen Mittel zum Vergleich herangezogen, so findet sich hier für die Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration bei hoher Signifikanz ein Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen von ebenfalls etwas über 60 % (t-Test für unverbundene Stichproben, Tabelle 6). Bei nichtlogarithmischer Berechnung besteht für die Abnahme dieser Differenz auch eine negative Korrelation zur Trächtigkeitsdauer ($r = -0,334$, Tabelle 8).

Somit ist bewiesen, daß die Quotienten $F-6-P / FDP$ und $G-6-P / FDP$ auch in quantitativer Hinsicht unter den beobachteten Verhältnissen verlässliche Parameter der Glukoneogeneserate darstellen. Auch kann jetzt ganz konkret gesagt werden, daß die Glukoneogeneserate und damit auch die Glukoseabgabe der Leber ans Blut bei dem beobachteten Kollektiv von trächtigen Tieren im Mittel um 60 % gegenüber den Normaltieren herabgesetzt ist.

Dieser Prozentwert kann aber nicht als Mittelwert für die gesamte Gravidität angesehen werden, da nach HAGEMANN (52) die Fötenlänge in der Mitte der Tragezeit etwa 7 mm beträgt, während bei diesen Versuchen eine mittlere Fötenlänge von 24,7 mm gemessen wurde. Der größte Teil der beobachteten Tiere befand sich demnach in der zweiten Hälfte der Trächtigkeit, der gefundene Wert entspricht dem 17. Trächtigkeitstag (von 22 1/2 Tagen).

Im Vordergrund der bisherigen Betrachtung stand ganz die Glukoneogenese in der Leber. Diese wurde von der Grundstufe an, dem Pyruvat, über einige ausgewählte Zwischenglieder der Glukoneogenesekette bis zur Endstufe, der Glukose und deren Abgabe ans Blut, verfolgt. Der umgekehrte Vorgang, die Glykolyse, wurde wegen ihrer geringen Bedeutung vernachlässigt. Durch die bei drei trächtigen Tieren nachgewiesene Glukoseaufnahme der Leber kann jedoch in diesen Fällen eine beachtenswerte Glykolyse in der Leber nicht ausgeschlossen werden.

Der Frage, ob es sich hierbei um einen möglichen Störfaktor handelt, wurde nachgegangen, indem alle untersuchten Größen (ausgenommen die Blutwerte) für die Gruppe der trächtigen Tiere zusätzlich ohne die Einzelwerte dieser drei Tiere berechnet wurden.

Bei den Mittelwerten ergeben sich hierbei keine wesentlichen Verschiebungen (Tabelle 9). Besondere Beachtung verdient lediglich das geometrische Mittel der Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration. Ohne die drei negativen Werte findet sich jetzt ein Mittelwert, der um 70 % gegenüber dem der Normaltiere herabgesetzt ist.

Anders verhalten sich die Korrelations- und Regressionskoeffizienten. Mit Ausnahme von Pyruvat, dessen Abnahme in der Gravidität nach dem Mittelwertvergleich ohnehin nicht signifikant ist, und dem Quotienten Leberglukosekonzentration / G-6-P, der ein umgekehrtes Verhalten zeigt, nehmen diese ohne den offensichtlich störenden Einfluß der Glykolyse einheitlich an Größe zu.

Die Abhängigkeit von der Trächtigkeitsdauer für die Abnahme sowohl der Metabolitkonzentrationen als auch der Parameter der Glukoneogeneserate wird aber nicht nur durchweg größer, sondern bewegt sich nunmehr auch in einer einheitlichen Größenordnung. Dies läßt bereits eine gemeinsame Ursache für die Abnahme dieser beiden unterschiedlichen Bezugsgrößen vermuten. Auf diesen Punkt wird noch ausführlich eingegangen werden.

Die Regressionsgeraden des Quotienten Leberglukose- / Blutglukosekonzentration und der Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration für $N = 17$ werden gesondert in Abbildung 9 u. 10 dargestellt.

Im Zusammenhang mit der extrahepatischen Glukosequelle wurde behauptet und noch nicht bewiesen, daß nach 12-stündiger Fastenzeit noch eine Glucoseresorption aus dem Darm stattfinden und deshalb keine direkte Proportionalität zwischen Glukoneogeneserate und Blutzuckerkonzentration bestehen würde. Nach der vorliegenden Berechnung müßte dabei der Anteil der Blutglucose, der aus dem Intestinaltrakt stammen soll, bei den Normaltieren rd. 50 % und bei den trächtigen Tieren 70 % betragen. Absolut gesehen wären dies etwa 2000×10^{-9} Mol / ml Glucose für beide Vergleichsgruppen.

Eine Mehrresorption von Glucose während der Gravidität, wie sie von manchen Autoren beschrieben wird (HANSEN 55, WILLIAMS 170, BURT 21 und HYTTEN u. LEITCH 63), läßt sich auf diese Weise nicht erfassen, kann aber vermutet werden, weil Insulin die Glucoseresorption fördert (LOVE 86). Der Korrelationskoeffizient für den Quotienten Leberglukose- / Blutglukosekonzentration scheint jedoch zumindest gegen größere Veränderungen der Glucoseresorption im Laufe der Gravidität zu sprechen.

Falls der angegebene Glucoseanteil wirklich aus dem Darm stammt, dann müßte er sich proportional zur Fastenzeit kontinuierlich verkleinern. Nach längerer Hungerzeit müßte sich schließlich, wenn alle Vorräte aufgebraucht sind, eine direkte Proportionalität zwischen Glukoneogeneserate und Blutzuckerspiegel einstellen.

Bei Richtigkeit dieser Hypothese müßte wiederum, eine konstante, nicht durch Gegenregulation veränderte Drosselung der Glukoneogenese um 60 % vorausgesetzt,

der mittlere Blutzuckerspiegel bei kürzerer Hungerperiode um weniger als 35 % und nach längerem Hungern um 60 % abnehmen. Die genauen Prozentangaben treffen nur für dieses Kollektiv, bzw. den 17. Trächtigkeitstag zu. Beide Vermutungen sind zutreffend, wie die Arbeiten anderer Untersucher zeigen.

AMANO (4) beobachtete bei trächtigen Ratten nach konstant 4 Stunden Nahrungs-entzug ein proportional zur Trächtigkeitsdauer progressives Absinken des Blutzuckerspiegels. Am 19. Trächtigkeitstag betrug der Blutzucker Konzentrationsabfall nach 4 Stunden Hungern nur 17 %.

SCOW u. Mitarb. (133) fanden bei trächtigen Ratten nach zweitägiger Fastenzeit den Blutzuckerspiegel gegenüber Kontrolltieren um mehr als 60 % abgesunken. Dieser höhere Prozentwert erklärt sich damit, daß die Ratten durchweg am Ende ihrer Tragezeit waren (21. Tag). In früheren Stadien der Trächtigkeit fand SCOW einen entsprechend geringeren Blutzuckerabfall. Eine Korrelation zur Trächtigkeitsdauer wurde nicht aufgestellt.

BERGMANN u. SELLERS (11) schließlich untersuchten die Glukose und Gesamt-acetonspiegel im Blut gravidier und nicht gravidier hungernder Meerschweinchen. Bei den Kontrolltieren fiel der Blutzuckerspiegel von 110 mg % auf 100 mg % ab und wurde während der ganzen Hungerperiode (3 - 4 Tage) um diesen Wert gehalten. Bei den graviden Tieren betrug die Blutglukosekonzentration nach 12 Stunden Hungern noch etwa 75 mg % und nach 24 Stunden nur noch knapp 60 mg %.

Gleichzeitig kam es bei den graviden Tieren noch zu einem beträchtlichen Ansteigen des Gesamtacetons; ein Befund, den auch SCOW erheben konnte, und auf dessen Bedeutung und Ursache erst später eingegangen werden kann. Beim Menschen werden solche Hungerhypoglykämien verbunden mit Acetonurie in der Spätschwangerschaft häufig beschrieben (FRIEDBERG 42). Das Auftreten von Hungerhypoglykämien in der Spätschwangerschaft ist bezeichnend, weil hier der Hyperinsulinismus und die damit verbundene Drosselung der Gluconeogeneserate am stärksten ausgeprägt sind. Durch den insgesamt vergleichsweise verlangsamten Stoffwechsel beim Menschen scheint der Blutzuckerabfall in Beziehung zur Fastenzeit offensichtlich etwas langsamer zu erfolgen.

Aus den Versuchen von BERGMANN u. SELLERS wird ferner ersichtlich, daß bei einem Teil der graviden Meerschweinchen nach einer gewissen Hungerperiode eine Gegenregulation einsetzt und der Blutzuckerspiegel langsam wieder ansteigt. Ein Großteil der Tiere verstarb jedoch nach 4 Tagen an den Folgen der Hypoglykämie.

An dieser Stelle muß die Frage aufgeworfen werden, ob die bisher geschilderten Erscheinungen tatsächlich Folge eines Hyperinsulinismus sind, und nicht vielleicht nur umgekehrt einen Mangel an gluconeogenetisch wirksamen Hormonen zum Ausdruck bringen. Schließlich handelt es sich um eine vergleichende Betrachtung, bei der die Hormonwirkungen indirekt und damit nur relativ erfaßt werden können. Was zum schlüssigen Beweis eines Hyperinsulinismus in der Gravidität noch fehlt, ist der Nachweis einer absoluten Erhöhung des Insulinspiegels.

Der verlangte Nachweis konnte mehrfach erbracht werden.

Eine Erhöhung des Plasmainsulinspiegels in der Gravidität fanden mit Hilfe biologischer Bestimmungsmethoden WELSH (165), LEAKE u. BURT (84, 85) und BAIRD u. BAIRD (6) und mit immunologischen Methoden SPELLACY u. GOETZ (142), BLEICHER u. Mitarb. (14), KALKHOFF u. Mitarb. (68), SPELLACY u. Mitarb. (143), TRAYNER u. Mitarb. (156) und PICARD u. Mitarb. (111).

Eine dazu passende Hypertrophie des Pankreas wird ebenfalls beschrieben (ROSENLÖCHER 122 und RISHI u. Mitarbeiter 119). Der Insulingehalt des endokrinen Pankreas soll erhöht sein (RISHI 119 und MALAISSE u. Mitarbeiter 91).

Alle bisher geschilderten Erscheinungen während der Gravidität lassen sich somit als Folge einer erhöhten Basalsekretion der β -Zellen des Pankreas im Hungerzustand erklären.

Es muß noch die offen gebliebene Frage beantwortet werden, warum bei den trächtigen Tieren die Metabolitspiegel generell und in Abhängigkeit zur Trächtigkeitsdauer absinken.

Hierzu muß vorausgeschickt werden, daß die Absoluthöhe der Metabolitspiegel nicht mit der Umsatzgeschwindigkeit der Metabolite korrelieren muß. Für jeden Metaboliten besteht ein Sammelbecken ("pool"); man muß aber unterscheiden zwischen der Größe des Sammelbeckens und der Geschwindigkeit des Zu- und Abflusses. Die stationäre Konzentration eines Metaboliten – eben die Größe des pools – kann sehr klein sein, obwohl viel Substanz laufend umgesetzt wird (KARLSON 73).

Bei gleichbleibender Umsatzgeschwindigkeit hängt die stationäre Konzentration der Metaboliten vom Angebot an Substrat ab, wie schon gezeigt wurde. Ein steigendes Angebot von Laktat führt zu einem generellen Anstieg der Metabolite. Eine solche Steigerung ist aber nicht unbegrenzt möglich. Bei Erreichen eines bestimmten Grenzwertes bleiben die stationären Konzentrationen von G-6-P, F-6-P, FDP und Triosephosphat trotz steigender Konzentration von Laktat konstant, wie EXTON u. PARK (35) bei ihren Versuchen feststellen konnten. Sie schlossen daher auf einen limitierenden Schritt der Gluconeogenese vor dem Triosephosphat, den sie durch spätere Messungen von Phosphoenolpyruvat, Malat und Pyruvat zwischen Pyruvat und Phosphoenolpyruvat lokalisieren konnten (EXTON u. PARK 34). SEUBERT (135) kam aufgrund eigener Untersuchungen zum gleichen Ergebnis. Die Umwandlung von Oxalacetat zu Phosphoenolpyruvat (UTTERSche Reaktion) ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gluconeogenese bei einem Überangebot von Substrat.

Es muß jedoch kritisch angemerkt werden, daß die begrenzende Wirkung der Schaltstufe Oxalacetat / Phosphoenolpyruvat erst dann an den stationären Konzentrationen der Metabolite sichtbar wird, wenn das Überangebot von Laktat physiologische Werte um das zehnfache übertrifft. Ein solcher Mechanismus kann daher als Erklärung ausgeschlossen werden.

Denkbar wäre dagegen ein proportional zur Insulinwirkung vermindertes Angebot von gluconeogenetischen Vorstufen.

Hierzu muß zunächst festgestellt werden, welche gluconeogenetischen Vorstufen überhaupt in Frage kommen.

Das Laktat (CORI-Zyklus) spielt quantitativ nur eine untergeordnete Rolle (FÖRSTER u. MEHNERT 46), zumal die Tiere keiner körperlichen Belastung ausgesetzt waren. FFS können nicht verwertet werden, weil eine Nettogluconeogenese aus Fettsäuren nicht möglich ist (FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Das bei der Lipolyse freigesetzte Glycerin soll nach Untersuchungen von NIKKILÄ u. OJALAK (100) mengenmäßig eine wichtige Vorstufe der Gluconeogenese für die hungernde Ratte darstellen. Glycerin wird in der Leber zunächst zu α -Glycerophosphat phosphoryliert (BUBLITZ u. KENNEDY 16), ob es danach über DAP in den EMBDEN - MEYERHOF Weg einmündet, bleibt allerdings fraglich (SCHIMASSEK 131).

Vorstufen der Gluconeogenese auch in der Gravidität sind vor allen Dingen die glucoplastischen Aminosäuren und damit das Körpereiweiß. Die Gluconeogenese aus Aminosäuren mündet zum Teil direkt über Pyruvat bzw. Oxalacetat in den EMBDEN - MEYERHOF Weg ein, oder die Aminosäuren werden erst über den Citronensäurezyklus zu Oxalacetat abgebaut (FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Der Abbau der glucoplastischen Aminosäuren in der Leber erfolgt hauptsächlich unter dem Einfluß von Glucagon. Unmittelbar antagonistisch auf den Aminosäureabbau wirkt Insulin (MILLER 93).

Während der Gravidität steht das Protein also in zunehmendem Maße unter der anabolen Schutzwirkung des Insulins; es muß daher proportional zur Insulinwirkung zu einem Mangel an verfügbaren Pyruvat und Oxalacetat kommen. Dieser äußert sich in einem Absinken aller nachfolgenden Metabolitspiegel, das proportional zur Insulinwirkung erfolgt.

Der im Laufe der Gravidität zunehmende Hyperinsulinismus ist somit die gemeinsame Ursache sowohl für die Drosselung der Gluconeogenese als auch für das Absinken der Metabolitspiegel. Diese Tatsache dokumentiert sich einmal in den Mittelwerten. Die kleine Differenz, die sich hier ergibt, dürfte einmal auf den Rückstau zurückzuführen sein und vielleicht sogar auf eine beginnende Erschöpfung des Leberproteinspeichers bei den Normaltieren hindeuten. Auch die Korrelationskoeffizienten der Metabolite entsprechen denen der Parameter für die Gluconeogeneserate. Die hier bestehenden kleinen Größenunterschiede lassen sich durch die extrahepatische Glukosequeile und die hierdurch ermöglichte Glukoseaufnahme der Leber erklären.

Ein Widerspruch scheint noch zu bestehen: die stationäre Pyruvatkonzentration findet sich bei den trächtigen Tieren gegenüber den Normaltieren nicht wie postuliert vermindert.

Pyruvat befindet sich in der Gluconeogenesekette vor der Schaltstufe Oxalacetat/Phosphoenolpyruvat. Während der Gluconeogenese wird der Umsatz an dieser Schaltstufe beschleunigt. Als Folge davon findet sich die stationäre Pyruvatkonzentration bei den Normaltieren stark herabgesetzt. Der prozentuale Abfall ist hierbei wesentlich größer als z.B. der von DAP, das sich prinzipiell ähnlich verhält (EXTON u. PARK 36). Bei Drosselung der Gluconeogenese muß der Pyruvatspiegel proportional dazu wieder ansteigen.

Der prozentuale Wiederanstieg wird nun umgekehrt auch größer sein als bei DAP und ist offensichtlich gerade so groß, daß der generelle Abfall der Metabolitpiegel wieder kompensiert wird. Während also z.B. die stationäre DAP Konzentration bei den trächtigen Tieren geringfügig gegenüber den Normaltieren herabgesetzt ist, findet sich bei der stationären Pyruvatkonzentration kein signifikanter oder auffälliger Unterschied und folglich auch keine Beziehung zur Trächtigkeitsdauer. In gleicher Weise muß dies auch für Oxalacetat zutreffen, weil die Spiegel dieser beiden Metabolite sich ähnlich verhalten (WILLIAMSON 171).

Als wichtige Schlußfolgerung kann hieraus abgeleitet werden, daß in beiden Vergleichsgruppen ein etwa gleich großer Mangel an Oxalacetat herrscht. Dieser Mangel muß sich in hierfür typischen Störungen im Intermediärstoffwechsel äußern, die besonders den Fettstoffwechsel betreffen.

Im Hungerzustand erhöht sich die Plasmakonzentration an FFS, was trotz des Hyperinsulinismus ganz besonders auch für die Gravidität zutrifft (SCOW u. Mitarb. 133).

Die β -Oxydation der FFS beginnt mit der Bildung eines Fettsäure Acyl-CoA und endet zunächst mit der Abspaltung von Acetyl-CoA Molekülen, die durch das kondensierende Enzym Citratsynthetase unter Abspaltung von CoA mit Oxalacetat zu Citrat vereinigt werden. Damit kann die Verbrennung über die Atmungskette im Citronensäurezyklus erfolgen.

Die Verwertung von Acetal-CoA im Citronensäurezyklus wird durch zwei Mechanismen begrenzt. Einmal wird die Citratsynthetase durch langkettiges Fettsäure-Acyl CoA in ihrer Aktivität gehemmt (GOETZE 48). Zum anderen stellt das Oxalacetat einen begrenzenden Faktor dar (KARLSON 73).

Die Bildungsrate von Citrat ist dabei vom Angebot von Oxalacetat abhängig. Die stationäre Konzentration von Citrat findet sich dementsprechend in beiden Vergleichsgruppen gleich groß, wie Untersuchungen von RATHGEN (117) unter gleichen Versuchsbedingungen ergaben. Die Energieausbeute im Citronensäurezyklus muß dagegen bei den trächtigen Tieren größer sein, weil Insulin die oxydative Phosphorylierung fördert (PARKES u. Mitarb. 109, VESTER u. STADIE 160 und HALL u. Mitarb. 54). RATHGEN (117) konnte ebenfalls unter gleichen Versuchsbedingungen einen leichten Anstieg der ATP Konzentration in der Leber trächtiger Ratten nachweisen.

Weil dem überschüssig anfallenden Acetyl-CoA durch einen Mangel an Oxalacetat der Weg zum Citronensäurezyklus versperrt ist, muß es andere Stoffwechselwege gehen. Ein möglicher Weg wäre der zur Fettsynthese.

Die Fettsynthese erfordert als ersten Schritt die Kondensation von Acetyl-CoA mit Co_2 zum Malonyl-CoA. Das kondensierende Enzym die Acetyl-CoA-Carboxylase, ² wird ebenfalls durch langkettiges Fettsäure Acyl-CoA gehemmt (GOETZE 48). Dieser Hemmechanismus kann aber offensichtlich durch das in der Gravidität vermehrt anfallende α -Glycerophosphat bis zu einem gewissen Grad wieder aufgehoben werden (HOWARD u. LOWENSTEIN 61).

Weiterhin ist die Acetyl-CoA Carboxylase, ebenso wie die ATP Citratlyase und die Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, insulinabhängig und die Fettsynthese ist folglich im Hungerzustand gehemmt (NUMA u. Mitarb. 101, ABRAHAM u. Mitarb. 1 und TEPPERMAN und TEPPERMAN 150 u.a.).

Durch den in der Gravidität nachgewiesenen Hyperinsulinismus müßte auch im Hungerzustand eine Fettsynthese möglich sein. SCOW u. Mitarb. (133) fanden bei trächtigen Ratten nach zwei Tagen Hungerzeit eine Zunahme des Leberfettgehaltes um 100 %. Die Kontrolltiere lagerten dagegen kein Fett ein. Auch BERGMANN u. SELLERS (11) beschreiben eine Zunahme des Fettgehaltes in der Leber hungriger gravider Meerschweinchen.

Die Leber der untersuchten trächtigen Tiere schien ebenfalls morphologisch im Sinne einer Fettleber verändert zu sein, was besonders bei höherem Alter der Trächtigkeit hervortrat. Der Erscheinung wurde allerdings nicht näher nachgegangen.

Ob eine Abnahme der NADP Konzentration in der Leber hungernder trächtiger Ratten, von EVERS u. RATHGEN (115) nachgewiesen, mit der Fettsynthese in Zusammenhang steht, kann nicht gesagt werden.

Durch die beschriebenen Hemmechanismen ist der Weg der Fettsynthese nur begrenzt gangbar. Die normalen Hauptwege des Acetyl-CoA sind auf diese Weise blockiert, es wird daher auf den Weg der Synthese von Acetacetat gedrängt, aus dem Aceton und beta-Hydroxybutyrat entsteht.

SCOW u. Mitarb. (133) fanden nach zwei Tagen Hungerzeit die Ketonkörperbildung bei trächtigen Ratten um das sechsfache gegenüber Kontrolltieren erhöht. Der Plasmaspiegel an FFS war dabei nur um das dreifache angestiegen. BERGMANN u. SELLERS (11) konnten bei hungrigen trächtigen Meerschweinchen ebenfalls eine Erhöhung des Gesamtacetons im Blut um das 6-fache gegenüber den Kontrolltieren ermitteln.

Gemessen am Angebot von FFS ist bei den trächtigen Tieren die Ketonkörperbildung um 100 % gegenüber den Normaltieren gesteigert und hieraus läßt sich grob gesehen auf einen Mangel an Oxalacetat bei den trächtigen Tieren rückschließen, der 50 % betragen muß, falls eine direkte Proportionalität zwischen Oxalacetatangebot und Ketogenese bestehen sollte.

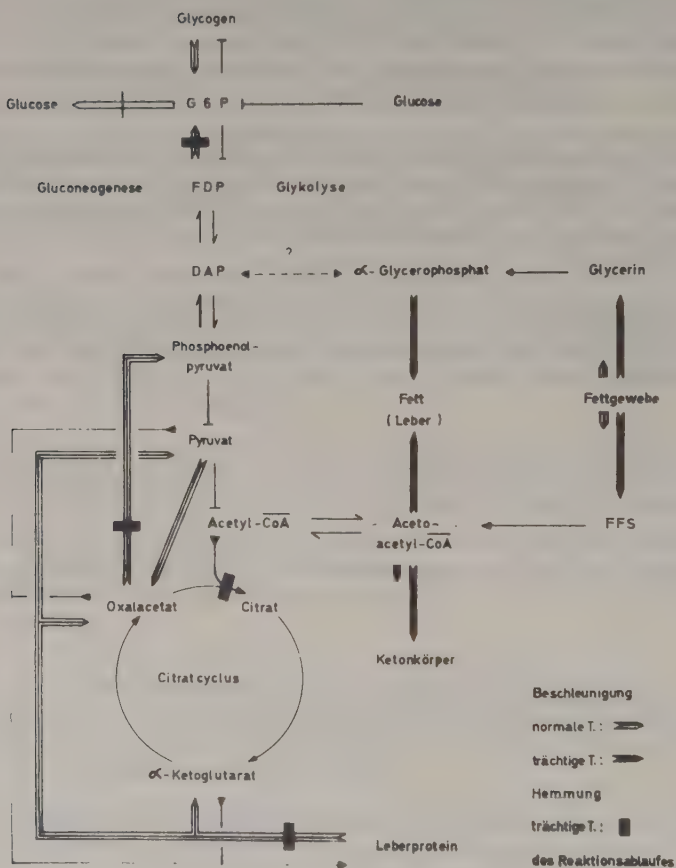
Zwar findet sich in der Leber kein Unterschied in der Oxalacetatkonzentration; eine Ketonkörperbildung soll jedoch im gesamten Organismus möglich sein (FRIEDBERG 42). Außerhalb der Leber (und Nieren), wo keine Gluconeogenese stattfindet, wird die Oxalacetatkonzentration bei den Normaltieren auch normal oder sogar erhöht sein, während bei den trächtigen Tieren ein durch den Hyperinsulinismus bedingter und dem auch proportionaler Mangel denkbar ist. Die Ursache hierfür wäre die gleiche wie in der Leber.

Damit könnte auch die Beziehung der Ketonkörperbildung zum Alter der Trächtigkeit erklärt werden, die von SCOW u. Mitarbeitern (133) beobachtet wurde.

Ob der nicht signifikante Anstieg des Pyruvatspiegels im Blut der trächtigen Ratter hiemit in Beziehung steht, oder ob es sich nur um eine Folge der beschleunigten Glykolyse in der Peripherie handelt, soll hier nicht weiter erörtert werden. Ein ähnlich geringfügiges Ansteigen des Blutpyruvatspiegels wurde von STARK u. SCHLUND (146) bei Schwangeren nachgewiesen.

Die Gesamtsituation des Stoffwechsels in der Leber während und außerhalb der Gravidität, wie sie sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit darstellt, zeigt abschließend die Abb. 15.:

SCHEMA DES INTERMEDIÄREN STOFFWECHSELS IN DER LEBER HUNGERNDER NORMALER
UND TRÄCHTIGER RATTEN :



V. Schlußfolgerungen:

Bei hungernden trächtigen Ratten läßt sich gegenüber Normaltieren ein mit dem Alter der Trächtigkeit zunehmender Insulineinfluß nachweisen. Die proportional zur Trächtigkeitsdauer ansteigende Basalsekretion der β -Zellen hat eine Regulationsänderung im Kohlenhydratstoffwechsel zur Folge. Während normalerweise das Absinken des Blutzuckerspiegels nach Nahrungsentzug unterhalb eines vorgegebenen Sollwertes mit einer sofortigen hormonell gesteuerten Steigerung der Gluconeogenese beantwortet wird, so fällt in der Gravidität diese Antwort ungenügend aus. Die Gluconeogenese ist unzureichend und hieraus resultiert ein erniedrigter Nüchternblutzuckerspiegel, wie er auch für den Menschen beschrieben wird (SCHILLING 128).

Es handelt sich hierbei nicht um die einzige Regulationsstörung, von der die Schwangerschaft begleitet ist.

Zum Beispiel ist die Gravidität durch konstant erhöhte Plasmaspiegel der unveresterten freien Fettsäuren gekennzeichnet (FRIEDBERG 42 und SCHILLING 128). Erhöhte FFS Spiegel werden normalerweise nur bei Insulinmangelzuständen beobachtet, weil Insulin das einzig bekannte Hormon mit antilipolytischer Wirkung ist (WESTERMANN 166).

Die Bereitschaft des schwangeren Organismus zur Ketonkörperbildung ist ebenfalls auffallend (FÖLLMER 45 und BURT 21). Erklärt werden konnte dies bereits durch einen Mangel an Oxalacetat bei gleichzeitig erhöhtem Angebot von FFS. Insulin unterbindet normalerweise sofort die Ketonkörperbildung in der Leber (FOSTER 47).

Auch die senkende Wirkung des Insulins auf den Aminosäureplasmaspiegel (MILLER 33) scheint in der Schwangerschaft herabgesetzt zu sein (BURT 21).

Als mögliche Ursache für die veränderte Stoffwechselregulation in der Gravidität kommen in erster Linie hormonelle Ursachen in Betracht, wobei die Hormone der Placenta besondere Aufmerksamkeit verdienen.

CURREY u. BEATON (28) berichten von einer Cortisolresistenz bei trächtigen Ratten, die sich in einer abgeschwächten Cortisolwirkung auf den Blutzuckerspiegel und auf den Proteinabbau äußert. Eine Entfernung von Föten und Placenta stellte wieder normale Verhältnisse her. Auch SCOW (133) konnte beobachten, wie sich die Störungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Hysterektomie wieder normalisierten.

Von den Hormonen der Placenta ist in der letzten Zeit eines ganz besonders in den Vordergrund des Interesses gerückt: das Human Placental Lactogen (HPL).

In seiner biologischen Wirkung verhält sich HPL ähnlich wie das Wachstumshormon (GH) (JOSIMOVICH u. McLAREN 65 und JOSIMOVICH u. ATWOOD 66).

Wachstumshormon wirkt auf den Proteinstoffwechsel synergistisch und auf den Kohlenhydratstoffwechsel antagonistisch zu Insulin.

So zeigt sich eine verminderte Glukoseaufnahme durch Rattendiaaphragma in vitro nach vorheriger intravenöser Behandlung von Ratten mit GH. Injektion von GH führt zu einer Insulinunterempfindlichkeit. Bei Normalpersonen zeigen allerdings auch hohe Dosen von GH keinen Effekt auf die Glukosetoleranz bei wesentlicher Steigerung der Insulinsekretion unter Glukosebelastung. Bei Diabetikern wird dagegen die Stoffwechsellage verschlechtert, man unterscheidet daher eine insulinogene von einer diabetogenen Wirkung des GH (Literaturhinweise: SCRIBA u. SCHWARZ 134).

HPL weist die gleichen eben geschilderten Eigenschaften auf (BECK u. DAUGHADY 8 und SAMAAAN u. Mitarb. 126).

Bei Frauen, die während der letzten Schwangerschaft einen Schwangerschaftsdiabetes entwickelt hatten, setzen HPL Infusionen die Glukosetoleranz herab (KALKHOFF u. Mitarb. 70).

Nach einer gewissen Latenzzeit wirken GH und HPL lipolytisch, wobei Corticosteroide eine permissive Rolle spielen (BLEICHER u. Mitarb. 15, SWISLOCKI u. SZEGO 148, GRUMBACH u. Mitarb. 50 und TURTLE u. Mitarb. 157 und GOODMAN 49). Der insulinantagonistische Effekt ist nicht an eine gesteigerte Lipolyse gebunden (KALKHOFF u. Mitarb. 70), wengleich FFS diese Wirkung unterstützen könnten (RANDLE u. Mitarb. 114).

HPL potenziert die diabetogene Wirkung von GH (JOSIMOVICH 67). HGH ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit während der Gravidität nicht erhöht (KAPLAN u. GRUMBACH 71 und YEN u. Mitarb. 173), vielmehr scheint es sich bei früheren Beobachtungen dieser Art um eine immunologische Verwechslung mit HPL zu handeln (Literaturhinweise: SCRIBA u. SCHWARZ 134).

HPL ist ab 6. Woche nachweisbar und seine Konzentration nimmt bis zur 34. Woche kontinuierlich zu. Im Gegensatz zu HGH wird HPL ständig und ohne Abhängigkeit zur Nahrungsaufnahme sezerniert (BECK u. Mitarb. 7, SAMAAAN u. Mitarb. 125, SPELLACY u. Mitarb. 144 und SAXENA u. Mitarb. 127).

Inwiefern zusätzlich noch andere Placentahormone, wie Östrogen und insbesondere Progesteron die Insulinsekretion beeinflussen, soll hier nicht weiter erörtert werden (BECK 9 und RODRIQUEZ 121).

Die geschilderten Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel während der Gravidität - erniedrigte Nüchternblutzucker, erhöhte Plasmaspiegel von FFS, erhöhte Plasmainsulinspiegel mit Hypertrophie des Pankreas bei gleichzeitig herabgesetzter Insulinsensibilität in der Peripherie (BURT 18, 21) - lassen sich somit zwanglos und zufriedenstellend als Folge der HPL Wirkung erklären.

Verständlich wird auch, warum im Hungerzustand die Basalsekretion der β -Zellen erhöht ist. Weil HPL kontinuierlich und im Laufe der Gravidität in steigenden Mengen produziert wird, muß auch im Hungerzustand die Insulinsekretion erhöht sein und auch ständig zunehmen, um eine ausreichende Utilisation der Glukose gewährleisten zu können.

Erklärt werden kann nun ebenfalls, warum die Schwangerschaft eine funktionelle Bürde für den Inselzellapparat des Pankreas darstellt. Bei Prädiabetikern mit Sekretionsstarre des Pankreas können während der Schwangerschaft erstmals Zeichen eines latenten oder manifesten Diabetes auftreten, in dem die β -Zellen der geforderten Mehrsekretion von Insulin nicht nachkommen können. Post partum bilden sich die Erscheinungen in 90 % der Fälle wieder zurück (WILKERSON 169 und KALKHOFF u. Mitarb. 68).

Die Auswirkungen auf den Glykogenhaushalt sollen hier nur kurz gestreift werden. Im Hungerzustand ist der Glykogenumsatz wahrscheinlich nicht verändert, weil die Regulation sowohl hormonell (Abb. 14) als auch durch Metabolitsteuerung (G-6-P Konzentration) erfolgt (LARNER 82 u.a.). Die Ergebnisse von BURT (19, 22) und HARDING u. Mitarb. (56) lassen sich unter diesen Gesichtspunkten deuten.

Welche physiologische Bedeutung kommt nun dem HPL in der Schwangerschaft zu ?

Nach einem Konzept von UNGER (159) soll Wachstumshormon das Hormon des Glukosemangels sein. Längeres Fasten oder eine Insulinhypoglykämie führen zu einer vermehrten Ausschüttung von GH, wobei allerdings eine schlechte Korrelation zwischen Blutzucker- und GH Spiegel besteht (Literaturhinweise; SCRIBA u. SCHWARZ 134).

Weil HPL eine ähnliche Wirkung entfaltet wie GH müßte hieraus auf einen Glukosemangel in der Gravidität geschlossen werden.

Nach Untersuchungen von ROTH u. Mitarb. (124) soll es infolge des parasitenähnlichen Wachstums des Föten zu einem relativen Hungerzustand der Mutter kommen. FREINKEL (41), AMANO (4) u. SCOW u. Mitarb. (133) führen dementsprechend die erniedrigten Nüchternblutzuckerkonzentrationen in der Gravidität auf den Glukoseverbrauch des Föten zurück.

Diese Ansicht ist durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht mehr aufrecht zu erhalten. Die erniedrigten Blutzuckerwerte in der Gravidität sind nicht Folge eines wesentlichen Glukoseverlustes, sondern umgekehrt Ausdruck einer verminderten endogenen Glukoseproduktion.

Der fötale Organismus ist allerdings ausschließlich auf die Verwendung von Glukose zur Energieversorgung eingestellt; FFS werden kaum genutzt, wie ein respiratorischer Quotient von 1,0 bei Neugeborenen zeigt. Entsprechend liegen auch die

Plasmaspiegel von FFS niedrig und aus dem mütterlichen Kreislauf gelangen kaum FFS in den Fötalkreislauf. Proteine werden bei Neugeborenen nur zu 4 % gegenüber 17 % bei Erwachsenen zur Energieversorgung herangezogen. Die periphere Utilisation von Glukose ist aber trotzdem gering, und ebenso liegen auch die Plasmainsulinspiegel niedrig (Literaturhinweise: BAIRD 5).

Wie hieraus ersichtlich wird, kann der Bedarf des Föten an Glukose nicht sehr groß sein. Schließlich konnten noch SCOW u. Mitarb. (133) zeigen, daß im Hungerzustand trotz erheblicher Hypoglykämie des Muttertieres (19 mg %) das Wachstum von Rattenföten nicht beeinträchtigt ist. Falls der Föt tatsächlich größere Mengen an Glukose für sich beanspruchen und auch dem mütterlichen Organismus entziehen würde, so müßte bei einer so ausgeprägten Hypoglykämie ein aktives Transportsystem in der Placenta für Glukose vorausgesetzt werden. Ein solches aktives Transportsystem besteht aber nicht für Glukose, sondern nur für Aminosäuren (ALEXANDER u. Mitarb. 2, CHINARD u. Mitarb. 25, HOLMBERG u. Mitarb. 59, WIDDAS 167 und PAGE 108).

Der wahre Engpass bei der Versorgung des Föten durch den mütterlichen Organismus liegt also mit großer Wahrscheinlichkeit im Eiweißstoffwechsel.

Normalerweise nimmt eine gesunde Schwangere täglich 10 - 20 g Stickstoff auf und retiniert davon 2 - 3 g täglich während der zweiten Schwangerschaftshälfte. Am Schwangerschaftsende haben Mutter und Frucht demnach ca. 500 g N bzw. 3125 g Protein retiniert (EASTMAN u. HELLMAN 32 und ALLEN 3).

Die physiologische Bedeutung des HPL stellt sich somit folgendermaßen dar: Einmal hilft HPL im mütterlichen Organismus zugunsten des Föten Glukose einsparen, indem die Verwertung von FFS gefördert wird. Außerdem, und hier dürfte der Schwerpunkt liegen, wird durch seine unmittelbar anabole und durch seine gleichzeitig insulinogene Wirkung eine positive Stickstoffbilanz von diesen Ausmaßen erst ermöglicht.

Die Frage, die sich nun stellt, und die mit größter Genauigkeit beantwortet werden muß, ist die: Handelt es sich bei der nachgewiesenen Drosselung der Gluconeogenese nur um einen "unerwünschten" Nebeneffekt des in der Gravidität vorherrschenden Anabolismus, oder kommt dem auch eine physiologische Bedeutung zu ?

Nach einer Hypothese von OSLER (104) soll eine Hyperglykämie im mütterlichen Organismus auch zu einer Hyperglykämie im Föten führen. Hierdurch sollen die β -Zellen des Föten zur Sekretion abnormer Mengen von Insulin angeregt werden, das wiederum in der Gegenwart größere Glukosemengen zu einem Übergewicht des Föten führen soll.

Diese These konnte durch umfangreiche klinische und tierexperimentielle Untersuchungen gut untermauert werden (Einzelheiten und Literaturhinweise: BAIRD 5). So ließ sich u.a. eine negative Korrelation zwischen mütterlicher Glukosetoleranz und Geburtsgewicht und eine positive Korrelation zwischen dem Blutglukosespiegel normaler und prädiabetischer Mütter und dem Geburtsgewicht ihrer Kinder sowie zwischen Plasmainsulinspiegel in der Umbilicalvene während der Geburt und dem Geburtsgewicht nachweisen (O'SULLIVAN u. Mitarb. 105, 106 und SHIMA, PRICE u. FOA 136).

Zwei Einwände werden zur Zeit noch gegen die "Hyperglykämietheorie" erhoben (BAIRD 5).

Einmal findet sich in der Gravidität kein signifikanter Unterschied im Verhalten der FFS zwischen normalen und prädiabetischen Frauen (BURT 22 und SCHILLING 128). Es wurde aber bereits darauf hingewiesen, daß die gesteigerte Lipolyse in der Gravidität nicht Folge eines Insulinmangels ist und deshalb auch nicht als solche gewertet werden kann.

Weiterhin können Frauen, die später einen manifesten Diabetes entwickeln, überschwere Kinder zur Welt bringen, schon Jahre bevor ein Diabetes diagnostiziert werden kann. Solche Prädiabetikerinnen können auch während der Schwangerschaft nur ganz geringfügige Hyperglykämiezeichen zeigen (HAGBARD 51, HAGEN 53, LUNELL 87 und KALKHOFF u. Mitarb. 69).

Verdächtig für das Vorliegen eines prädiabetischen Stadiums werden aber nicht nur die Geburt eines überschweren Kindes, sondern auch eine Hyperplasie der LANGERHANS'schen Inseln beim totgeborenen Kind angesehen (WOOLF und JACKSON 172 und JACKSON 64). Außerdem führt die Behandlung auch nur geringer Abweichungen der Glukosetoleranz von der Norm zu niedrigeren Geburtsgewichten und setzt das mütterliche Risiko herab (WILKERSON u. REMEIN 168, WILKERSON 169 und O' SULLIVAN u. Mitarb. 107).

Die Schwierigkeit scheint offensichtlich nur darin zu liegen, diese kleinen Abnormitäten in der Glukosetoleranz mit genügender Sicherheit erfassen zu können.

In der Literatur finden sich einige Hinweise, nach denen die Glukosetoleranz in der Gravidität erhöht sein könnte (CONARD u. Mitarb. 26, 27, SILVERSTONE u. Mitarb. 137, AMANO 4, PICARD u. Mitarb. 111 und SCHILLING u. Mitarb. 128).

SILVERSTONE setzte dementsprechend die Normwerte der Glukosetoleranz neu fest und konnte damit Prädiabetikerinnen in einem hohen Prozentsatz als solche identifizieren (SILVERSTONE u. Mitarb. 138, 139). Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden allerdings durch spätere Untersuchungen wieder in Frage gestellt (OCAMPO u. Mitarb. 103 und BENJAMIN u. CASPER 10).

Im Augenblick kann unmöglich gesagt werden, ob die Glukosetoleranz in der Gravidität erhöht oder normal ist und welcher Glukosetoleranztest mit welchen Grenzwerten die genauesten Ergebnisse liefert (BAIRD 5). Kleine Abweichungen von der Norm in der Glukosetoleranz können also zur Zeit nicht mit Sicherheit durch irgendeinen Glukosetoleranztest erfaßt werden.

Es muß auch ernsthaft überlegt werden, ob das Simulieren einer Glukosespitzenbelastung in der Schwangerschaft tatsächlich sinnvoll ist, denn zumindest ein Teil der maternalen Blutglukosespitzen wird durch die Placenta abgefangen (FÖRSTER u. MEHNERT 46). Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Föten werden also in erster Linie nur von länger dauernden Hyperglykämien ausgehen. Unter diesen Umständen kann es sicherlich nicht gleichgültig sein, welche Höhe der Nüchternblutzuckerspiegel der Mutter hat.

"Normale" oder gar leicht erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel entsprechen einem dauernd erhöhten Glukoseangebot an den Föten und können so einen ständigen Sekretionsreiz auf die fötalen β -Zellen ausüben.

Umgekehrt müssen physiologischerweise erniedrigte Nüchternblutzucker konzentrationen auf die Dauer zu einer Begrenzung des Glukoseangebotes an den Föten und zu einer geringeren Belastung des fötalen Inselzellapparates führen.

Einen Beweis für die Richtigkeit dieser These liefert der pathophysiologisch sehr interessante, aber äußerst seltene transitorische Säuglingsdiabetes. Er wird beobachtet bei Kindern von Frauen, die während der Schwangerschaft unter dauernden hypoglykämischen Zuständen (z.B. infolge einer Glucogenose oder eines Inselzelladenoms) zu leiden hatten. Durch die mangelhafte diaplacentare Glukoseversorgung kommt es zu einer Unterentwicklung des fötalen Inselapparates mit konsekutiver post partaler Hyperglykämie, die oft erst nach Wochen oder gar Monaten reversibel ist (FÖRSTER u. MEHNERT 46).

Als Konsequenz aus dieser Überlegung sollte der Normalwert des Nüchternblutzuckerspiegels in der Gravidität möglichst in Beziehung zur Schwangerschaftsdauer neu festgelegt werden. Damit ließen sich zusätzliche Kriterien für die Früherkennung, für die Behandlungsbedürftigkeit und für die optimale Einstellung des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft aufstellen.

VI. Zusammenfassung :

Untersucht wurde das Verhalten der stationären Konzentration von Glukose, Glucose-6-Phosphat (G-6-P), Fructose-6-Phosphat (F-6-P), Fructose-1, 6-Diphosphat (FDP), Dihydroxyacetonphosphat (DAP) und Pyruvat in der Leber, sowie der Konzentration von Glukose und Pyruvat im Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.

Nach vorangegangener 12stündiger Nahrungskarenz läßt der metabolische Status in der Leber der Normaltiere Zeichen einer gesteigerten Gluconeogenese erkennen. Der beschleunigte Umsatz an den beiden Schaltstellen der Hormonwirkung, zwischen Oxalacetat und Phosphoenolpyruvat sowie zwischen FDP und F-6-P, äußert sich einmal in einer ausgeprägten Verminderung der stationären Pyruvatkonzentration gegenüber den Normalwerten, die bei ad libitum gefütterten Tieren gefunden werden, und läßt sich zum anderen mit Hilfe der Quotienten F-6-P/FDP und G-6-P/FDP erfassen.

Bei den trächtigen Tieren finden sich die mittleren stationären Konzentrationen aller untersuchten Metabolite in der Leber gegenüber denen der Kontrolltiere herabgesetzt. Für Pyruvat besteht hierfür keine Signifikanz. Die prozentuale Verminderung der Konzentration von G-6-P und F-6-P beträgt etwa 75 %, die von FDP und DAP etwa 25 %, während die der Glukose eine Mittelstellung mit 50 % einnimmt.

Die Werte der beiden Quotienten F-6-P/FDP und G-6-P/FDP, als quantitativer Maßstab der Gluconeogeneserate und der Hormonwirkung, stellen sich im Mittel gegenüber denen der Normaltiere um 60 % kleiner dar.

Der Umsatz von G-6-P zu Glukose, am Quotienten Leberglukose/G-6-P verdeutlicht, findet sich bei den trächtigen Tieren gegenüber den Normaltieren nur unwesentlich verändert.

Die Glukoseabgabe der Leber ans Blut, vergleichsweise aus der Differenz zwischen Leber- und Blutglukosekonzentration berechnet, ist im Mittel ebenso wie die Gluconeogeneserate um 60 % herabgesetzt.

Die mittlere Blutzuckerkonzentration nimmt allerdings infolge einer noch stattfindenden Glukoseresorption im Intestinaltrakt nur um 35 % ab. Ein leichter Anstieg der Pyruvatkonzentration im Blut der trächtigen Tiere ist nicht signifikant.

Unabhängig von den durch die Drosselung der Gluconeogenese bedingten Konzentrationsverschiebungen finden sich die mittleren stationären Konzentrationen von G-6-P, F-6-P, FDP und DAP bei den trächtigen Tieren gegenüber Normalwerten unter gleichen Stoffwechselbedingungen um 50 % herabgesetzt.

Für die Abnahme der Metabolitkonzentrationen in der Leber und auch der Parameter der Gluconeogeneserate besteht eine Abhängigkeit vom Alter der Trächtigkeit, wobei sich die Korrelationskoeffizienten weitgehend gleichen.

Als gemeinsame Ursache sowohl für das Absinken der Metabolitpiegel als auch für die Abnahme der Gluconeogeneserate in Abhängigkeit zur Dauer der Gestation muß ein im Laufe der Gravidität zunehmend verstärkter Insulineinfluß verantwortlich gemacht werden.

In den Schlußfolgerungen wird auf die **ursächliche** Bedeutung der Plazentarhormone, insbesondere des Human Placental Lactogen, für den nachgewiesenen Hyperinsulinismus und die veränderte Regulation im Kohlenhydrat- und auch Fettstoffwechsel in der Gravidität eingegangen.

Wegen möglicher Auswirkungen auf das Geburtsgewicht des Kindes muß hervorgehoben werden, daß die erniedrigten Nüchternblutzuckerspiegel in der Gravidität nicht wie bisher vermutet wurde, Folge des parasitären Glukoseverbrauchs des **Föten** sind, sondern vielmehr Ausdruck einer verminderten endogenen Glukoseproduktion in der Leber infolge einer erhöhten Insulinbasalsekretion sind.

Der Normwert des Nüchternblutzuckerspiegels sollte daher für die Gravidität in Beziehung zur Schwangerschaftsdauer neu festgelegt werden.

VII. A n h a n g :

Einzelergebnisse in tabellarischer Form.

Stationäre Konzentrationen einiger Metaboliten des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber (korrigiert für den Restblutgehalt des Organs), sowie der Restblutgehalt der Leber trächtiger und nichtträchtiger Ratten.

I. Normaltiere :

Nr.	Glucose (Mol. 10 ⁻¹²)	G-6-P / mg FG)	F-6-P	FDP	DAP	Pyruvat	Restblutgehalt (%)
1	12970	477,0	119,00	45,00	10,70	32,40	5,85
2	16860	599,0	114,50	58,00	22,20	--	6,50
3	10770	274,5	78,20	53,00	17,95	12,65	8,16
4	11400	362,0	101,70	54,30	22,20	0,85	14,60
5	13450	651,0	123,50	101,50	34,10	37,70	5,88
6	7300	167,2	35,40	50,90	15,30	6,22	7,28
7	17780	666,0	128,50	33,70	18,30	7,45	7,35
8	6540	45,8	14,55	42,20	16,05	8,04	7,95
9	7510	183,4	37,50	46,20	18,70	9,07	5,12
10	7550	227,0	45,20	65,30	30,70	19,10	4,84
11	4220	39,7	0,01	64,10	32,10	24,30	5,43
12	7940	337,0	57,10	75,10	33,10	19,75	4,86
13	7080	340,0	49,10	27,30	13,20	8,26	5,66
14	9800	336,0	64,50	27,20	13,60	19,75	5,08
15	10190	404,0	73,40	39,00	14,40	13,65	5,56
16	10860	439,0	82,40	50,00	21,30	21,60	3,82
17	--	--	--	35,10	17,12	--	3,80
18	11900	395,0	74,40	32,60	15,60	2,33	5,72
19	10220	712,0	145,00	16,01	13,35	10,61	5,50
20	10360	633,0	126,00	25,10	12,99	14,99	5,51
21	11250	1016,0	488,00	--	--	--	5,68
22	13550	1140,0	232,00	54,50	36,90	22,60	7,66
23	9390	358,0	73,40	33,30	20,50	9,46	7,00
24	12190	700,0	130,50	43,20	20,40	10,65	5,74
25	--	--	--	32,90	18,20	--	--
26	12300	660,0	133,30	33,20	26,35	59,10	3,97
27	12180	342,0	68,40	37,40	23,10	20,40	2,66
28	15800	746,0	139,00	38,20	20,00	27,20	2,71
29	5110	40,6	12,50	49,30	25,10	1,53	8,20

II. Trächtige Tiere :

Nr.	<u>Glucose</u> (Mol. 10^{-12})	<u>G-6-P</u> / mg FG)	<u>F-6-P</u>	<u>FDP</u>	<u>DAP</u>	<u>Pyruvat</u>	<u>Restblutgehalt</u> (%)
1	3836	35,8	74,40	34,00	13,80	5,65	6,39
2	3580	55,9	16,65	24,55	10,90	4,44	3,85
3	2042	25,5	8,99	24,00	12,42	11,45	5,23
4	9790	821,0	157,40	46,80	20,30	13,50	5,00
5	10690	590,0	123,00	39,70	21,90	9,50	9,90
6	4400	98,3	24,10	23,50	15,07	8,43	6,34
7	--	--	--	43,90	16,35	--	--
8	3295	30,2	9,62	24,35	12,58	7,04	5,43
9	6820	214,4	27,60	25,50	16,45	11,54	3,58
10	4770	40,6	10,54	26,23	15,40	14,15	3,66
11	2490	22,8	7,59	40,80	19,00	10,72	4,70
12	3600	118,4	25,80	35,40	22,80	13,75	2,01
13	4200	78,9	0,01	28,15	11,85	6,57	4,92
14	14440	1205,0	228,00	41,70	27,45	29,50	5,40
15	4330	8,5	7,06	20,45	8,10	7,83	3,46
16	3710	50,3	14,00	18,85	11,57	11,02	1,95
17	10110	592,0	113,50	32,30	19,40	16,60	2,95
18	3350	83,1	17,80	32,05	17,80	0,01	3,98
19	3330	28,5	4,67	39,90	23,75	6,51	7,80
20	4930	48,3	13,92	48,00	21,10	0,01	4,10
21	4710	45,7	13,26	33,80	18,00	7,89	6,98

Glucose- und Pyruvat-Konzentrationen im peripheren Blut trächtiger und nichtträchtiger Ratten.

I. Normaltiere :

Nr.	Glucose (Mol. 10^{-12} / ml Blut)	Pyruvat
1	3470	85,3
2	4180	268,0
3	3705	45,5
4	4010	53,5
5	5680	219,8
6	3530	83,0
7	4920	221,0
8	4080	74,0
9	4000	101,2
10	3850	360,0
11	3705	127,0
12	4220	312,0
13	4190	95,5
14	4080	88,1
15	3890	79,5
16	4655	113,7
17	3840	--
18	4070	300,0
19	2320	85,2
20	2670	121,5
21	3840	--
22	2190	64,8
23	6080	398,0
24	4660	130,8
25	--	--
26	6400	91,0
27	4600	152,3
28	5260	233,0
29	4360	92,1

II. trächtige Tiere :

Nr.	Glucose (Mol. 10^{-12} / ml Blut)	Pyruvat
1	1560	118,5
2	1320	149,0
3	814	47,5
4	2500	79,6
5	2290	77,2
6	1850	225,0
7	--	--
8	2820	138,8
9	3560	285,2
10	4720	122,8
11	2690	129,3
12	4040	300,0
13	2820	133,0
14	5010	130,0
15	3330	372,0
16	2750	127,2
17	2110	59,1
18	4160	360,0
19	3310	170,5
20	3240	414,0
21	2330	103,4

Kopf-Schwanz-Länge der Föten als angenähertes Maß für das Stadium der Trächtigkeit und Anzahl der Föten der Versuchstiere.

Versuchstier (Nr.)	Länge der Föten (mm)	Anzahl der Föten
1	32	9
2	30	10
3	40	10
4	18	12
5	15	11
6	25	14
7	20	12
8	36	11
9	27	9
10	55	2
11	42	13
12	8	6
13	42	8
14	13	11
15	31	15
16	35	13
17	14	6
18	2	14
19	13	11
20	28	3
21	3	14

Literaturnachweis :

1. ABRAHAM, S., KOPELOVICH, L., CHAIKOFF, I.L.:
Dietary and hormonal regulation of the hepatic citratecleavage enzyme.
Biochim. Biophys. Acta 93 (1964) 185
2. ALEXANDER, D.P., ANDEWS, R.D., NIXON, D.A., WIDDAS, W.E.,
HUGGETT, A.:
The placental transfer of sugars in the sheep: studies with radioactive
sugar. *J. Physiol. (Lond.)* 129 (1955) 352
3. ALLEN, C.E. :
N-balance during pregnancy. *J. Amer. med. Ass.* 188 (1964) 392
4. AMANO, Y. :
Changes in the levels of blood glucose during pregnancy in the rat.
Jap. J. Pharmacol. 17 (1967) 105
5. BAIRD, J.D. :
Review: Some aspects of carbohydrate metabolism in pregnancy with
special reference to the energy metabolism and hormonal status of the
infant of the diabetic woman and the diabetogenic effect of pregnancy.
J. Endocr. 44 (1969) 139
6. BAIRD, J. D., BAIRD D.T. :
zitiert bei BAIRD, J.D. (5)
7. BECK, P., PARKER, M.L., DAUGHADAY, W.H. :
Radioimmunologic measurement of human placental lactogen in plasma
by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies.
J. clin. Endocr. Metab. 25 (1965) 1457
8. -, DAUGHADAY, W.H. :
Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and
disposition in normal man. *J. clin. Invest.* (1967) 103
9. - :
Progesterone enhancement of insulin secretion.
Program of the Third International Congress of Endocrinology
Mexico City, Mexico, July 4, 1968
10. BENJAMIN, F., CASPER, D.J. :
Comparative validity of oral and intravenous glucose tolerance tests in
pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 97 (1967) 488

11. BERGMANN, E.N., SELLERS, A.F. :
Comparison of fasting ketosis in pregnant and non pregnant guinea pigs.
Amer. J. Physiol. 198 (1960) 1083
12. BEHRINGER, A., GEYER, G., THALER, H., TRAGL, K.H., WALDHÄUSEL, W. :
Zum Einfluß der homöostatischen Tätigkeit der Leber auf die Verwertung
des endogen gebildeten und exogen zugeführten Zuckers beim gesunden
und diabetischen Menschen.
in: *Die Pathogenese des Diabetes mellitus. Die endokrine Regulation des
Fettstoffwechsels. Schriftlg. E. Klein. Springer, Heidelberg, 1967 S.102*
13. BERNARD, CL. :
Leçon sur le diabete. Paris 1877
14. BLEICHER, S.J., O'SULLIVAN, J.B., FREINKEL, N. :
Carbohydrate metabolism in pregnancy. The interrelations of glucose,
insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum.
New.Eng. J. Med. 271 (1964) 866
15. -, MOLDOW, C.G., SCHERRER, J., GOLDNER, M. :
A lipid mobilizing substance in serum of pregnant women of probable
placental origin. *Metabolism* 13 (1964) 583
16. BUBLITZ, C., KENNEDY, E.P. :
Synthesis of phosphatides in isolated mitochondria.
III. The enzymatic phosphorylation of glycerol.
J. biol. Chem. 211 (1954) 951
17. BÜCHER, Th. :
Intermediärstoffwechsel der Glukose unter zellphysiologischen Aspekt.
7. Sympos. Dt. Gesellsch. Endokrinologie, Berlin, 1961
18. BURT, R.L. :
Peripheral utilisation of glucose in pregnancy and the puerperium.
Obstet. Gynec. N.Y. 4 (1954) 58
19. -, KIMMEL, C.A. :
Carbohydrate metabolism in pregnancy. Hepatic glycogen synthesis in
the rat. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 74 (1957) 295
20. -, WINSTON-SALEM, N.C., JULIAN, N. :
Liverglucose-6-phosphatase activity in pregnancy.
Am.J. Obstet. Gynec. 77 (1959) 6
21. - :
Carbohydrate metabolism in pregnancy. in: *Clinical Obstetric and
Gynecology. Vol. III New York 1960 S.310*

22. BURT, R.L. :
Plasma nonesterified fatty acids in normal pregnancy and the puerperium.
Obstet. Gynec. N. Y. 15 (1960) 460
23. -, PULLIAM, R.P. :
Liverphosphorylase activity in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec.
84 (1962) 764
24. CAVALLI-SFORZA :
Grundbegriffe der Biometrie. Stuttgart 1964
25. CHINARD, F.P., DOMESIO, V., HARTMANN, W.L., HUGGETT A.St.G.,
REYNOLDS, S.R. M. :
The transmission of hexoses across the placenta in the human and the rhesus
monkey. J. Physiol. (Lond.) 123 (1956) 289
26. CONARD, V., FRANKSON, J.R., BASTENIE, M., KESTENS, J., KOVACS, L.
Etude critique du triangle d'hyperglycemie intraveineux chez l'homme
normal et determination d'une "Coefficient d'assimilation glycidique".
Arch.intern. Pharmacodyn. 93 (1953) 277
27. - :
Mesure de l'assimilation du glucose; Bases theoretiques et applications
cliniques. Acta gastro-ent.belg. 18 (1955) 655
28. CURRY, D.M., BEATON, G.H. :
Cortisone resistance in pregnant rats. Endocrinology 63 (1958) 155
29. DE BODO, R.C., STEELE, R., ALTZULER, N., DUNN, A., ARMSTRONG, D.,
BISHOP, J.S. :
Symposium on the hypoglycemic agents. Further studies on the mechanism
of action of insulin. Metabolism 8 (1959) 520
30. DOCUMENTA GEIGY :
Wissenschaftliche Tabellen. 6.Auflage 1962
31. DUNN, D.F., FRIEDMANN, B., MAASS, A.R., REICHARD, G.A.,
WEINHOUSE, S. :
Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs.
J. biol. Chem. 225 (1957) 225
32. EASTMAN, N.J., HELLMAN, L.M. :
Williams Obstetrics, 12. Aufl. Appleton- Century- Crofts. New York 1961
33. EISENSTEIN, A.B., STRACK, J. :
Effects of glucagon on carbohydrate sythesis and enzyme activity in rat liver
Endocrinology 83 (1968) 1337

34. EXTON, J.H., PARK, C.R. :
Gluconeogenesis in liver; effects of adrenalectomy, cortisol and glucagon.
Fed. Proc. 24 (1965) 537
35. -, - :
Control of gluconeogenesis in the perfused liver of normal and
adrenalectomized rats. J. biol. Chem. 240 (1965) 955
36. -, - :
The stimulation of gluconeogenesis from lactate by epinephrine, glucagon
and cyclic 3,5 adenylate in the perfused rat liver. Pharmacol.Rev. 18
(1966) 181
37. -, - :
Control of gluconeogenesis in liver. I.General features of gluconeogenesis
in the perfused livers of rats. J. biol. Chem. 242 (1967) 2622
38. FELLER, D.D., STRISOVER, E.H., CHAIKOFF, L.L. :
Turnover and oxidation of body glucose in normal and alloxan diabetic rats.
J. biol. Chem. 187 (1950) 571
39. FINE, M.B., WILLIAMS, R.H. :
Effect of an insulin infusion on hepatic output of glucose.
Amer. J. Physiol. 198 (1960) 645
40. FRERICHS, H., REICH, U., CREUTZFELD, W. :
Insulinsekretion in vitro. Klin. Wschr. 43 (1965) 136
41. FREINKEL, N. :
Effects of the conceptus on maternal metabolism during pregnancy.
In: On the nature and treatment of diabetes mellitus. Hsg. R.S. Leibel,
G.A. Wrenshall Excerpta Medica Foundation New York 1965 S. 679
42. FRIEDBERG, V. :
Stoffwechsel in der Schwangerschaft. In: Gynäkologie und Geburtshilfe.
Hsg. O.Käser, V.Friedberg, K.G. Ober, J.Zander, Band II. Thieme,
Stuttgart 1967 S. 190
43. FRIEDMANN, B., GOODMAN, E.H. (Jr.), WEINHOUSE, S. :
Effects of glucose feeding, cortisol and insulin on liver glycogen synthesis
in the rat. Endocrinology 81 (1967) 486
44. FRIEDMAN, N., EXTON, J.H., PARK, C.R. :
Interaction of adrenal steroids and glucagon on gluconeogenesis in perfused
rat liver. Biochem. biophys. Res. Commun. 29 (1967) 113

45. FÖLLMER, W. :
Das Verhalten der Ketonkörper während Zyklus und Schwangerschaft,
Leipzig 1950
46. FÖRSTER, H., MEHNERT, H. :
Kohlenhydratstoffwechsel. In : Klinische Pathophysiologie.
Hsg. W. Siegenthaler, Thieme, Stuttgart 1970 S. 34
47. FOSTER, W. :
Studies in the ketosis of fasting. J. clin. Invest. 46 (1967) 1283
48. GOETZE, E. :
Grundriß der Pathophysiologie. Fischer, Jena 1968
49. GOODMAN, H.M. :
Effect of growth hormone on the lipolytic response of adipose tissue to
theophylline. Endocrinology 82 (1968) 1027
50. GRUMBACH, M., KAPLAN, S.L., ABRAMS, C.L., BELL, J.J., CONTE, E.A.
Plasma free fatty acid response to the administration of chorionic "growth
hormone-prolactin". J. Clin. Endocr. 26 (1966) 478
51. HAGBARD, L. :
The prediabetic period from an obstetric point of view. Acta obstet. gynec.
scand. 37 (1958) 497
52. HAGEMANN, R. :
Ratte und Maus. Berlin 1960
53. HAGEN, A. :
Blood sugar findings during pregnancy in normals and possible prediabetics.
Diabetes 10 (1961) 438
54. HALL, J.C., SORDAHL, L.A., STEFKO, P.L. :
The effect of insulin on oxydative phosphorylation in normal and diabetic
mitochondria. J. biol. Chem. 235 (1960) 1536
55. HANSEN, R. :
Zur Physiologie des Magens in der Schwangerschaft.
Zentbl. ges. Gynäk. Geburtsh. (1937) 2306
56. HARDING, H.R., ROSEN, R., NICHOL, C.A. :
Effects of pregnancy on several cortisol responsive enzymes in rat liver.
Amer. J. Physiol. 211 (1966) 1351

57. HENNING, H.V., SEUBERT, W.:
Zum Mechanismus der Gluconeogenese und ihrer Steuerung.
I. Quantitative Bestimmung der Pyruvatcarboxylase in Rohextrakten
der Rattenleber. *Biochem.Z.* 340 (1964) 160
58. HOHORST, H.J., KREUTZ, F.H., BÜCHER, Th.:
Über Metabolitgehalte u. Metabolitkonzentrationen in der Leber der
Ratte. *Biochem.Z.* 332 (1959) 18
59. HOLMBERG, H.G., KAPLAN, B., KARVONEN, M.J., LIND, J., MOHN, M.:
Permeability of human placenta to glucose, fructose and xylose. *Acta
physiol.scand.* 36 (1956) 291
60. HOLZER, H., SEDLMAYER, G., KIESE, M.:
a) Bestimmung des Blutgehaltes von Leberproben zur Korrektur biochemi-
scher Analysen.
b) Nachtrag zur Arbeit.
Biochem.Z. 328 (1956) 176
Biochem.Z. 329 (1957) 117
61. HOWARD, C.F. (Jr.), LOWENSTEIN, J.M.:
The effect of glycerol-3-phosphate on fatty acid synthesis.
J. biol.Chem. 240 (1965) 4170
62. HÜBENER, H.J.:
Die physiologische Funktion der Nebennierenrinden-Hormone als Enzym-
Induktoren. *Dtsch.med.Wschr.* 87 (1962) 438
63. HYTTEN, F., LEITCH, I.:
The physiology of human pregnancy. Blackwell Scientific Publications.
Oxford 1964 S. 128
64. JACKSON, W.P.V.:
Prediabetes a survey. *J. lab.clin. Med.* 6 (1960) 127
65. JOSIMOVICH, J.B., MC LAREN, J.A.:
Presence in human placenta and term serum of a highly lactogenic
substance immunologically related to pituitary growth hormone.
Endocrinology 71 (1962) 209
66. -, ATWOOD, B.L.:
Human placental lactogen, a trophoblastic hormone synergizing with
chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary
growth hormone. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 88 (1964) 867

67. JOSIMOVICH, J.B. :
Potentiation of somatotrophic and diabetogenic effects of growth hormone by human placental lactogen (HPL). *Endocrinology* 78 (1966) 707
68. KALKHOFF, R.K., SCHALCH, D.S., WALKER, J.L., BECK, P., KIPNIS, D.M., DAUGHADAY, W.H. :
Diabetogenic factors associated with pregnancy.
Trans. Ass. Amer. Physicians 77 (1964) 270
69. - , RICHARDSON, B.L., STODDARD, F.J. :
Defective plasma insulin response during prednisolone glucose tolerance tests in subclinical diabetic mothers of heavy infants. *Diabetes* 17 (1968) 37
70. - , - , BECK, P. :
Relative effects of pregnancy, human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects. *Diabetes* 18 (1969) 153
71. KAPLAN, S.L., GRUMBACH, M.M. :
Serum chorionic "Growth Hormone-Prolactin" and serum growth hormone in mother and fetus at term. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1370
72. KARLSON, P. :
Biochemische Wirkungsweise der Hormone. *Dtsch. med. Wschr.* 86 (1961) 668
73. - :
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Thieme, Stuttgart 1964
74. KLOTZSCH, H., BERGMAYER, U. :
D-Fruktose. In: Methoden der enzymatischen Analyse. Hsg. U. Bergmayer. Vlg. Chemie, Weinheim/Bergstraße 1962, S.156
75. KOLLER, S. :
Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse. In : Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse. Hsg. Hoppe-Seyler, Thierfelder. Springer, Berlin 1955 S.931
76. KORNACKER, M.S., LOWENSTEIN, J.M. :
Citrate and the conversion of carbohydrate into fat. Activities of citrate-cleavage enzyme and acetate thiokinase in livers of normal and diabetic rats *Biochem. J.* 95 (1965) 832

77. KRAHL, M.E. :
The action of insulin on cells. Academic Press, New York 1961 S. 56
78. KREBS, H.A. :
Gluconeogenesis. Proc. roy. Soc. 159 (1964) 545
79. - , SPEAKE, R.N., HEMS, R. :
Acceleration of renal gluconeogenesis by ketone bodies and fatty acids.
Biochem.J. 94 (1965) 712
80. KÜLZ, E. :
Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Marburg 1874
81. LAMPRECHT, W. :
Stationäre Zwischenstoffkonzentrationen und ihre Bedeutung für den intermediären Stoffwechsel. Diss. TH München 1954 Fakultät für allgemeine Wissenschaften
82. LARNER, J. :
Hormonal and nonhormonal control of glycogen metabolism. Trans. NY Acad.Sci. 29 (1966) 192
83. LEA, M.A., WEBER, G. :
Role of enzymes in homeostasis. J. biol.Chem. 243 (1968) 1096
84. LEAKE, N.H., BURT, R.L. :
Insulin-like activity in serum during pregnancy. Diabetes 2 (1962) 419
85. - , - :
Serum insulin-like activity after tolbutamide during pregnancy and early puerperium. Obstet.and Gynec. 25 (1965) 245
86. LOVE, A.H. :
Effects of insulin on intestinal glucose absorption. Lancet 1968, S.1325
87. LUNELL, N. :
Intravenous glucose tolerance in women with previously complicated pregnancies. Acta obstet.gynec.scand. 45 Suppl. 4 (1966) 1
88. MADISON, L.L., UNGER, R.H. :
The physiologic significance of secretion of insulin into the portal circulation. I. Comparison of the effects of glucagon-free insulin administered via the portal vein and via a peripheral vein on the magnitude of hypoglycemia and peripheral glucose utilisation. J.clin.Invest. 37 (1958) 631

89. - , COMBES, B., STRICKLAND, W., UNGER, R., ADAMS, R. :
Symposium on the hypoglycemic agents. Evidence for a direct effect
of insulin on hepatic glucose output. *Metabolism* 8 (1959) 469
90. MALAISSE, W.J., MALAISSE-LAGUE, F., WRIGHT, P.H. :
Effects of fasting upon insulin secretion in the rat. *Amer.J.Physiol* 213
(1967) 843
91. - , - , PICARD, C., FLAMENT-DURANT, J. :
Effect of pregnancy and chorionic growth hormone upon insulin secretion.
Endocrinology 84 (1969) 41
92. MENAHAN, L.A., ROSS, B.D., WIELAND, O. :
Acetyl-CoA level in the perfused rat liver during gluconeogenesis and
ketogenesis. *Biochem.biophys.Res. Commun.* 30 (1968) 38
93. MILLER, L.L. :
Direct action of insulin, glucagon and epinephrine on the isolated perfused
rat liver. *Fed.Proc.* 24 (1965) 737
94. MORTIMORE, G.E. :
Effect of insulin on release of glucose and urea by isolated rat liver.
Amer.J. Physiol. 204 (1963) 699
95. MÜLLER, W.A., FALCOONA, G.R., EUGENIS, P.H.D., AGUILAR-PARADA,
UNGER, R.H. :
Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and
protein ingestion. *New Engl.J.Med.* 283 (1970) 109
96. MUNELL, E.W., TAYLOR, H.C. :
Liver blood flow in pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.Brit.Emp.* 54 (1947) 642
97. NEWSHOLME, E.A., RANDLE, P.J. :
Regulation of glucose uptake by muscle. 5. Effects of anoxia, insulin,
adrenaline and prolonged starving on concentrations of hexose phosphates
in isolated rat diaphragma and perfused isolated rat heart. *Biochem.J.* 80
(1961) 655
98. - , - :
Regulation of glucose uptake by muscle. 6. Fructose-1,6-Diphosphatase
activity of rat heart and rat diaphragma. *Biochem.J.* 83 (1962) 387
99. - , UNDERWOOD, A.H. :
The control of glycolysis and gluconeogenesis in kidney cortex.
Biochem.J. 99 (1966) 24c
100. NIKKILÄ, E.W., OJALA, K. :
Gluconeogenesis from glycerol in fasting rats. *Life Sci.* 3 (1964) 243

101. NUMA, S., MATSUHISHI, M., LYNEN, F. :
Zur Störung der Fettsäuresynthese bei Hunger und Alloxan Diabetes.
I. Fettsäuresynthese in der Leber normaler und hungemder Ratten.
Biochem. Z. 334 (1961) 203
102. ONO, T., POTTER, V. R. :
Factors effecting induction of glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Federation Proc. 20 (1961) 224
103. OCAMPO, P. T., COSERIN, V. G., QUILLIGAN, E. J. :
Comparison of standard orale glucose tolerance test and rapid intravenous
glucose tolerance test in normal pregnancy. *Obstet. Gynec. NY* 24
(1964) 580
104. OSLER, M. :
Body water of newborn Infants of diabetic mothers. *Acta endocr.,*
Copenh. 34 (1960) 261
105. O'SULLIVAN, J. B., GELLIS, S. S., TENNEY, B. O., MAHAN, C. M. :
Aspects of birth weight and its influencing variables. *Amer. J. Obstet.*
Gynec. 92 (1965) 1023
106. O'SULLIVAN, J. B., GELLIS, S. S., TENNEY, B. O. :
Gestational blood glucose levels in normal and potentially diabetic women
related to the birth weight of their infants. *Diabetes* 15 (1966) 466
107. - , - , DANDRON, R. V., TENNEY, B. O. :
The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet. Gynec.*
NY 27 (1966) 683
108. PAGE, E. W. :
Physiology and biochemistry of the placenta. In: Greenhill J. P. *Obstetrics,*
13. Auflage, Sanders, Philadelphia-London 1965
109. PARKES, R. E. (Jr.), ADLER, J., COPENHAVER, J. H. (Jr.) :
The efficiency of oxydative phosphorylation in mitochondria from diabetic
rats. *J. biol. Chem.* 214 (1955) 693
110. PATON, D. M. :
Pregnancy complicated by diabetes. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 83 (1962) 1526
111. PICARD, C., OOMS, H. A., BALASSE, E., CONARD, V. :
Effect of normal pregnancy on glucose assimilation, insulin and non esterified
fatty acid levels. *Diabetologica* 4 (1968) 16
112. PLOTZ, E. J., FRIEDLANDER, R. L. :
Endokrine Erkrankungen und Schwangerschaft. In: *Gynäkologie u. Geburts-*
hilfe. Hsg. O. Käser, V. Friedberg, K. G. Ober, K. Thomsen, J. Zander.
Band II. Thieme, Stuttgart 1967 S. 343

113. RANDLE, P.J., MORGAN, H.E. :
Regulation of glucose uptake by muscle.
Vitamins and Hormones 20 (1962) 199
114. - , HALES, C.N., GARLAND, P.B., NEWSHOLME, E.A. :
The glucose fatty-acid cycle. *Lancet* 1963, 1 S. 758
115. RATHGEN, G.H., EVERS, K. :
Das Verhalten der Pyridin-Nucleotide in der Rattenleber während der Trächtigkeit. *Klin. Wschr.* 47 (1969) 1326
116. - , BAUMANN, W., SCHÜMICHEN, C.C., FRIEDBERG, V. :
Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel während der Gestation.
Arch. Gynäk. 208 (1970) 353
117. - :
Unveröffentlichte Versuche.
118. RAY, P.D., FOSTER, D.O., LARDY, H.A. :
Mode of action of glucocorticoids. I. Stimulation of gluconeogenesis independent of synthesis de novo of enzymes. *J. biol. Chem.* 239 (1964) 3396
119. RISHI, S. :
Pancreatic insulin content of nonpregnant, pregnant and postpartum rats and the developing rat fetus. *Diabetes* 18 (1969) 268
120. RITTER, P., JENNY, E., HICKLIN, A., LEUTHARDT, F. :
Die Aktivität der Fruktose-1,6-diphosphat-1-Phosphatase in der Leber alloxandibetischer Ratten. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 19 (1961) 234
121. RODRIQUEZ, R.R. :
Influence of oestrogens and androgens on the production and prevention of diabetes. In : *On the nature and treatment of diabetes*. Hsg. B.S. Leibel u. G.A. Wrenshall. Amsterdam: Experta Medica Foundation 1965
122. ROSENLOCHER, L. :
Die Veränderungen des Pankreas in Schwangerschaft bei Mensch und Tier.
Arch. Gynäk. 151 (1932) 567
123. ROSZKOWSKI, J. :
Disturbances in carbohydrate metabolism in abnormal pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 88 (1964) 207
124. ROTH, J., CLICK, S.M., YALOW, R.S., BERSON, S.A. :
Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone.
Science 140 (1963) 987

125. SAMAAN, N., YEN, S. C. C., FRIESEN, H., PEARSON, O. H. :
Serum placental lactogen levels during pregnancy and in trophoblastic disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 26 (1966) 1303
126. - , - , GONZALES, D., PEARSON, O. H. :
Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man.
J. clin. Endocr. 28 (1968) 485
127. SAXENA, B. N., REFETOFF, M. D., EMERSON, K., SELENKOW, H. A. :
A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen. *Am. J. Obstet. Gynec.* 101 (1968) 874
128. SCHILLING, W. H., HERBERG, L., JAHNKE, K., HÜTER, K. A., DERRA, E. :
Das Verhalten der freien Fettsäuren unter intravenöser Glukosebelastung bei graviden und nicht graviden Patientinnen mit Symptomen eines potentiellen Diabetes mellitus. *Diabetologica* 5 (1969) 34
129. SCHIMASSEK, H. :
Metabolite des Kohlenhydratstoffwechsels der isoliert perfundierten Rattenleber. *Biochem. Z.* 336 (1963) 460
130. - , MITZKAT, H. J. :
Über eine spezifische Wirkung des Glucagon auf die Embden-Meyerhof-Kette in der Leber. *Biochem. Z.* 337 (1963) 510
131. - :
Hormonwirkungen an isoliert durchströmten Organen.
Mosbacher Colloq. Dt. Ges. Biol. Chemie "Wirkungen der Hormone".
Springer, 1967 S. 33
132. - , HELMS, J., MITZKAT, H. J. :
Distinct antagonistic effects of glucagon and insulin in the Embden-Meyerhof-chain. *International Symposium on the Pharmacology of Hormonal Polypeptides.* 1968 S. 27
133. SCOW, R. O., CHERNICK, S. S., BRINLEY, M. S. :
Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *Amer. J. Physiol.* 206 (1964) 798
134. SCRIBA, P. C., SCHWARZ, K. :
Hypothalamus und Hypophyse. In: *Klinische Pathophysiologie.*
Hsg. W. Siegenthaler, Thieme, Stuttgart 1970 S. 252
135. SEUBERT, W. :
Cortisol als Enzyminduktor mit besonderer Berücksichtigung der Gluconeogenese. In: *Wirkungsmechanismen der Hormone.* Springer, Berlin 1967 S. 158

136. SHIMA, K., PRICE, S., FOA, P.P. :
Serum insulin concentration and birth weight in human infants.
Proc.Soc.exp. Biol. Med. 121 (1966) 55
137. SILVERSTONE, F.A., SOLOMONS, E., RUBRICIUS, J. :
The rapid intravenous tolerance test in pregnancy.
J.clin.Invest. 40 (1961) 2180
138. -, -, - :
The rapid intravenous glucose tolerance test in obstetrical patients with
a family history of diabetes. Diabetes 12 (1963) 398
139. -, -, POSNER, N.A. :
Obstetric factors suggesting diabetes evaluated by the rapid intravenous
glucose tolerance test. Obstet.Gynec. NY 22 (1963) 50
140. SOKAL, J.E., MILLER, L.L., SARCIONE, F.J. :
Glycogen metabolism in the isolated liver. Amer.J. Physiol. 195 (1958)
295
141. SÖNNICHSEN, N., FRUNDER, H., BORNIG, H., RICHTER, G. :
Der Stoffwechsel geschädigter Gewebe. 10. Glukose und Glukose-6-phos-
phatspiegel in der Leber alloxan-diabetischer Mäuse. Hoppe-Seyler Z.
physiol. Chem. 316 (1959) 209
142. SPELLACY, W.N., GOETZ, F.C. :
Plasma insulin in normal late pregnancy. New Engl. J.Med. 268 (1963)
988
143. -, -, GREENBERG, B.Z., ELLIS, J. :
Plasma insulin in normal mid pregnancy. Amer.J. Obstet. Gynec. 92 (1965)
11
144. -, CARLSON, K.L., BIRK, S.A. :
Dynamics of human placental lactogen. Amer.J. Obstet. Gynec. 96 (1966)
1164
145. STADTMAN, E.R. :
Allosteric regulation of enzyme activity. Advanc.Enzymol. 28 (1966)
41
146. STARK, G., SCHLUND, D. :
Die Brenztraubensäure im Blut während der normalen und pathologischen
Schwangerschaft, unter der Geburt sowie beim Neugeborenen.
Arch.Gynäkol. 199 (1963) 134

147. SUTHERLAND, E.W., ROBINSON, G.A. :
Metabolic effects of catecholamines. A. The role of cyclic 3',5' AMP in responses to catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966) 145
148. SWISLOCKI, N.I., SZEGO, C.M. :
Acute reduction of plasma non esterified fatty acid by growth hormone in hypophysectomized and Houssey rats. *Endocrinology* 76 (1965) 665
149. TAKEDA, Y. :
Dietary reponse of various key enzymes related to glucose metabolism in normal and diabetic rat liver.
Biochem. Biophys. Acta 136 (1967) 214
150. TEPPERMAN, H.M., TEPPERMAN, J. :
Role of hormones in glucose-6-phosphatodehydrogenase adaption of rat liver. *Amer. J. Physiol.* 202 (1962) 401
151. THIELMANN, K., FRUNDER, H., RICHTER, G., BÖRNIG, H. :
Der Stoffwechsel geschädigter Gewebe. 11. Pyridinnucleotid-, Milchsäure-, und Brenztraubensäurekonzentrationen in Lebern normaler und alloxan-diabetischer Mäuse nach Glucose- und Fruktosebelastung. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 320 (1960) 58
152. THORN, W., SCHNEITZA, H. :
Glukosebildung und Glykogeneinlagerung in Gehirn, Leber, Niere, Herz und Skelettmuskel bei kohlenhydratfreier Ernährung. *Pflügers Archiv* 237 (1961) 18
153. -, HABEL, G. :
Kohlenhydratgehalt in Gehirn, Leber, Niere, Herz und Skelettmuskel nach körperlicher Arbeit und Phenolinjektion bei normaler und kohlenhydratfreier Ernährung. *Pflügers Archiv* 275 (1962) 64
154. -, JACOBS, G. :
Metabolitgehalt der Rattenleber nach Nahrungsentzug.
Biochem. Z. 335 (1962) 440
155. - :
Organstoffwechsel und Organfunktion. In: D. Glukose und verwandte Verbindungen in Medizin und Biologie. Hsg. H. Bartelheimer, W. Heyde, W. Thorn. Enke, Stuttgart 1966, S. 378
156. TRAYNER, J.M., WELLBORN, I.A., RUBENSTEIN, A.H., RUSSELL-FRASER, T. :
Serum and urine insulin in late pregnancy and in a few pregnant latent diabetics. *J. Endocr.* 37 (1966) 443

157. TURTLE, J.R., LITTLETON, G., KIPNIS, D.M. :
Lipolytic action of human placental lactogen on isolated fat cells.
Clin. Res. 14 (1966) 289
158. UNGER, R.H., EISENTRAUT, A.M. :
Studies of the physiologic role of glucagon. Diabetes 13 (1964) 563
159. - :
Glucoregulatory hormones in health and disease - a teleologic model.
Diabetes 15 (1966) 500
160. VESTER, J.W., STADIE, W.C. :
Studies of oxydative phosphorylation by hepatic mitochondria from the
diabetic cat. J.biol. Chem. 227 (1957) 669
161. WEBER, G. :
Studie and evaluation of regulation of enzyme activity and synthesis in
mammalian liver. In: Advances in enzyme regulation. Hsg. G.Weber.
Vol. I. Pergamon Press, London 1963 S. 1
162. -, SINGHAL, R.L., STAMM, N.B., SRIVASTANA, S.K. :
Hormonal induction and suppression of liver enzyme biosynthesis.
Fed. Proc. 24 (1965) 745
163. - :
Hormonal regulation and liver enzymes. Gastroenterology 53 (1967)
984
164. - :
Sequential feed back inhibition and regulation of liver carbohydrate
metabolism through control of enzyme activity. Advances Enzyme Regulat.
6 (1968) 101
165. WELSH, G.H. :
Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy. Diabetes 9 (1960)
466
166. WESTERMANN, E. :
Die Lipolyse und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit. Fette in der Med.
7 (1965) 8
167. WIDDAS, W.F. :
Transport mechanism in the fetus. Brit.med.Bull. 12 (1961) 107
168. WILKERSON, H.L., REMEIN, Q.R. :
Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy: the significance
of impaired glucose tolerance. Diabetes 6 (1957) 324

169. WILKERSON, H.L. :
Pregnancy and the prediabetic state. Ann. NY Acad. Sci. 82 (1959) 219
170. WILLIAMS, N.H. :
Variable significance of heartburn. Am.J. Obstet. Gynec. 42 (1941) 814
171. WILLIAMSON, J.R. :
Mechanism for the stimulation in vivo of hepatic gluconeogenesis by glucagon. Biochem. J. 101 (1966) 11c
172. WOOLF, N., JACKSON, W.P.U. :
Maternal prediabetes and the foetal pancreas.
J. Path. Bact. 74 (1957) 223
173. YEN, S.C.C., SAMAAAN, N., PEARSON, O.H. :
Growth hormone levels in pregnancy. J.clin. Endocr. 27 (1967) 1341

Für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit entgegengebrachte Unterstützung möchte ich Herrn Professor Dr. G.H. RATHGEN meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Professor Dr. V. FRIEDBERG für die freundliche Übernahme des Koreferates.

Ebenso danke ich Frau Dr. EHRENBURG-KIEKEBUSCH und Herrn Dr. DUDECK vom Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz (Direktor; Professor Dr. Dr. S. KOLLER) für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Lebenslauf :

Am 22. November 1942 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Carl Schümichen und dessen Ehefrau Annaliese, geb. Fritzsche, in Dresden geboren.

Im Herbst 1949 wurde ich in die 31. Grundschule von Dresden eingeschult. 1952 flüchteten meine Eltern mit mir nach Wiesbaden.

In Wiesbaden besuchte ich zunächst die Volksschule an der Lorcher Straße und von 1954 an die Leibnizschule, Gymnasium, an der ich 1963 das Abitur ablegte.

Seit dem Sommersemester 1963 studierte ich an der Johannes-Gutenberg Universität in Mainz Medizin und zunächst auch Zahnmedizin.

Im Herbst 1964 bestand ich die naturwissenschaftliche, im Frühjahr 1966 die ärztliche, im Herbst 1966 die zahnärztliche Vorprüfung und im Juni 1969 die ärztliche Prüfung.

Als Medizinalassistent war ich an der chirurgischen Poliklinik der Universitätskliniken Mainz, auf der chirurgischen Abteilung des Johanniter-Krankenhauses Dierdorf und an der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz tätig.

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 7. September 1970.

Vom April 1971 an war ich für ein halbes Jahr Assistenzarzt auf der Röntgenabteilung des Innherred Sykehus in Levanger, Norwegen.

Seit August 1971 bin ich mit der norwegischen Ärztin Kari Ingeborg Rörvik verheiratet.

Zur Zeit arbeite ich auf der nuklearmedizinischen Abteilung des Norwegischen Radiumhospitals in Oslo.

